

جدول ۵-۱۲. رده‌بندی پلی‌سیتمی برحسب پاتوفیزیولوژی

نسبی
کاهش حجم پلاسما (غلظت شدن خون)
مطلق
اولیه
افزایش غیرطبیعی سلول‌های بنیادی رده میلوئید، سطح اریتروپوئیتین طبیعی یا پایین‌تر از حد طبیعی، - پلی‌سیتمی ورا، جهش‌های فعال‌کننده گیرنده‌های اریتروپوئیتین ارثی (کمیب)
ثانویه
افزایش میزان اریتروپوئیتین تطبیقی: بیماری ریوی، زندگی در مناطق مرتفع، بیماری‌های قلبی توأم با کبودی پارانئوپلازیک: تومورهای ترشح‌کننده اریتروپوئیتین (به عنوان نمونه، کارسینوم سلول کلیوی، کارسینوم سلول‌های کبدی، همانژیوبلاست‌های مخچه‌ای استفاده مخفیانه: دوپینگ ورزشکاران

مدت و یا اسهال و یا استفاده زیاد از حد داروهای مدر، غلظت گویچه‌های قرمز، بالا رود، به آن پلی‌سیتمی نسبی گفته می‌شود. زمانی که افزایش توده گویچه‌های قرمز به‌طور مطلق و بر اثر تکثیر خودمختار سلول‌های بنیادی رده اریتروئیدها به‌وجود آید، آن را اولیه می‌نامند، و زمانی که تکثیر و ازدیاد پیش‌سازهای گویچه‌های قرمز در پاسخ به افزایش ترشح اریتروپوئیتین صورت گیرد، آن را ثانویه می‌نامند. پلی‌سیتمی اولیه (بیمار واکز یا پلی‌سیتمی ورا) نوعی تکثیر نئوپلازیک رده‌های اجدادی پیش‌سازهای میلوئیدی می‌باشد که در آینده مورد بحث قرار خواهد گرفت. افزایش ترشح اریتروپوئیتین که در پلی‌سیتمی مطلق ثانویه دیده می‌شود، به دلایل مختلف ایجاد می‌شود (جدول ۵-۱۲).

اختلالات گویچه‌های سفید

گردش خون را تشکیل می‌دهند، کاهش یابند، لکونی به وجود می‌آید. کاهش تعداد لنفوسیت‌ها یا لنفونی بسیار ناشایع بوده و اغلب توأم با بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی، عفونت‌های پیشرفته که همراه با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) به‌وجود می‌آیند، و نیز در زمانی که درمان به وسیله کورتیکواستروئیدها صورت می‌گیرد، به‌وجود می‌آیند. در این قسمت از کتاب فقط به آن دسته از لکونی‌ها که گرانولوسیت‌ها را درگیر می‌سازند، می‌پردازیم.

کاهش تعداد نوتروفیل‌ها (نوتروپنی)/ آگرانولوسیتوز

کاهش تعداد گرانولوسیت‌هایی که در جریان خون وجود دارند را نوتروپنی می‌نامند، یا در صورتی که شدت آن زیاد باشد، آگرانولوسیتوز گفته می‌شود. افرادی که دچار نوتروپنی می‌گردند مستعد به ابتلا شدید و بالقوه کشنده به عفونت‌های میکروبی و قارچی می‌باشند. زمانی که تعداد نوتروفیل‌ها به کمتر از ۵۰۰ عدد در میکرولیز کاهش یابد، خطر بروز عفونت به شدت افزایش می‌یابد.

اختلالات گویچه‌های سفید شامل کم شدن تعداد آنها (لکونی) و یا افزایش آنها می‌باشد که این افزایش می‌تواند به گونه واکنشی و یا نئوپلازیک باشد. در اکثر موارد افزایش واکنشی در پاسخ به یک بیماری اولیه و زمینه‌ای که در بیشتر اوقات میکروبی می‌باشد، صورت می‌گیرد. اختلالات نئوپلازیک در مقایسه با واکنشی اگرچه ناشایع‌تر است ولی وخیم‌تر می‌باشد. اختلالات نئوپلازیک، ۹ درصد از مرگ‌های ناشی از سرطان‌ها را در افراد بالغ، و ۴۰ درصد در کودکان کمتر از ۱۵ سال را تشکیل می‌دهد.

در این قسمت از کتاب، ابتدا به بحث درباره برخی از اختلالات غیرنئوپلازیک پرداخته و به دنبال آن به شرح کامل فرایندهای تکثیری نئوپلازیک گویچه‌های سفید می‌پردازیم.

اختلالات غیرنئوپلازیک گویچه‌های سفید

(لکونی)

زمانی که تعداد گرانولوسیت‌ها، که بیشترین گویچه‌های سفید در

بیماری‌زایی

در مجموع، راهکارهایی که منجر به نوتروپنی می‌گردند به دو گروه تقسیم می‌شوند.

الف - کاهش تولید گرانولوسیت‌ها

ب - افزایش تخریب گرانولوسیت‌ها

• کاهش تولید گرانولوسیت‌ها (گروه اول)، اغلب به علت

کاهش ساخت آنها ناشی از هیپوپلازی مغز استخوان دیده می‌شوند و اهمیت بالینی پیدا می‌کنند. (همانگونه که به‌طور گذرا طی شیمی‌درمانی سرطان‌ها و یا به‌طور مزمن در کم‌خونی آپلاستیک) یا جای‌گیری وسیع مغز استخوان توسط سلول‌های توموری (مثل لوسمی) به وجود می‌آیند. از جانب دیگر در برخی موارد تولید نوتروفیل‌ها ممکن است سرکوب گردد در حالی که سایر رده‌های اجدادی خون گرفتار نیستند. اغلب بر اثر تأثیر داروهایی خاص بر روی مغز استخوان، و به‌طور نادرتر در موارد تکثیر نئوپلازیک لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های قاتل بالفطره (NK) (که لوسمی با لنفوسیت‌های گرانولر بزرگ، نیز نامیده می‌شوند)، به وجود می‌آیند.

• افزایش تخریب گرانولوسیت‌ها (گروه دوم)، این حالت

اغلب ناشی از اثر عوامل ایمنی (که در برخی از موارد داروها آغازگر بروز آن می‌باشند) و یا در برخی از عفونت‌های شدید میکروبی یا قارچی یا ریخت‌سای، ناشی از افزایش مصرف محیطی، رخ می‌دهد. در مواردی که طحال بزرگ می‌شود می‌تواند نوتروفیل‌ها را به تله انداخته و به سرعت آنها را حذف نماید.

ریخت‌شناختی

تغییراتی که در مغز استخوان به وجود می‌آید و منجر به نوتروپنی می‌گردد، بستگی به علت زمینه‌ای آن دارد. در زمانی که نوتروپنی بر اثر تخریب بیش از حد نوتروفیل‌های بالغ و یا ساخت غیر مؤثر گرانولوسیت‌ها، اتفاق می‌افتد، همان‌گونه که در کم‌خونی مگالوبلاستیک رخ می‌دهد، مغز استخوان پرسلول می‌باشد، داروهایی که به‌طور انتخابی ساخت گرانولوسیت‌ها را سرکوب

می‌کنند اغلب همراه با کاهش تعداد پیش‌سازهای گرانولوسیتی می‌باشند و حال آنکه رده‌های اریتروئیدی و مگاکاریوسیتی حفظ می‌گردند، در حالی که داروهای توکسیک شیمی‌درمانی منجر به کاهش تمام رده‌ها می‌گردند.

نماهای بالینی. عفونت‌ها مشکل اصلی بوده و اغلب به صورت ضایعاتی زخمی که همراه با نکروز نیز می‌باشند بر روی لثه، کف دهان، مخاط گونه، حلق و یا سایر نواحی در حفره دهان، بروز می‌کنند (آنزین آگرانولوسیتی). تمامی این ضایعات، نشان‌دهنده رشد شدید ریز جاندارها (میکرواورگانیزم‌ها) توأم با پاسخ ناچیز و ضعیف گویچه‌های سفید و یا فقدان آنها می‌باشد. علاوه بر آماس موضعی، علائم و نشانگان عمومی مثل ضعف، لرز و تب نیز وجود دارند. به‌خاطر خطر بروز سپسیس بیماران در ابتدا تحت پوشش گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرند که بر روی هر دو عامل میکروبی و قارچی اثر می‌کنند. براساس زمینه بالینی، بیماران ممکن است تحت درمان با عامل تحریک‌کننده کولون‌های گرانولوسیتی (G-SCF)، که یک عامل رشد می‌باشد قرار می‌گیرند که به سرعت باعث بهبودی شمارش نوتروفیل‌ها می‌گردند.

لکوسیتوز واکنشی

افزایش تعداد گویچه‌های سفید در جریان خون، در انواع مختلف آماس‌ها، بر اثر تحریکات عوامل میکروبی و غیر میکروبی فرآیندی شایع محسوب می‌شود. افزایش گویچه‌های سفید یا لکوسیتوز تا حد زیادی غیراختصاصی بوده و براساس اینکه کدامیک از گویچه‌های سفید افزایش پیدا کرده باشد، طبقه‌بندی می‌گردند (جدول ۶-۱۲). همانگونه که بعداً در این باره بحث می‌شود، در برخی از موارد افزایش تعداد گویچه‌های سفید آنقدر بالا است که نمای لوسمی را تقلید می‌کند. این «واکنش‌های شبه لوسمی» را می‌بایست از بدخیمی‌های واقعی گویچه‌های سفید افتراق داد. در بیماری منونوکلئوز عفونی، به جهت اینکه سندرم جداگانه‌ای را توأم با افزایش لنفوسیت به وجود می‌آورد، به‌طور جداگانه مورد بحث قرار می‌گیرد.

گرفتن از آزمون‌های سرم شناختی می‌توان آن دو را از یکدیگر افتراق داد.

ویروس اپشتاین بار در تمام جوامع انسانی دیده می‌شوند. در جوامع در حال توسعه، عفونت با EBV به‌طور فراگیر، در اوایل زندگی دیده می‌شود. حتی کودکان آلوده‌ای که دارای پاسخ ایمنی بالایی می‌باشند (بعداً بحث می‌شود) و بدون علامت هستند، بیش از نیمی از آنها برای تمام عمر، پخش‌کننده ویروس می‌باشند. در حالی که در جوامع پیشرفته که دارای استانداردهای بهداشتی بالاتری می‌باشند، معمولاً تا زمان نوجوانی و جوانی ابتلا به این عفونت، به تأخیر می‌افتد و عفونت توأم با علائم بسیار شایع می‌باشد. بنا به دلایل نامعلوم، تنها ۲۰٪ از افراد سالمی که دارای سرم شناختی مثبت می‌باشند و در جوامع پیشرفته زندگی می‌کنند، ویروس را پخش می‌کنند و از این میان تنها در حدود ۵۰٪ از افرادی که در تماس با این ویروس قرار می‌گیرند، به این بیماری دچار می‌شوند.

بیماری‌زایی

انتقال بیماری به افرادی که دارای سرم شناختی منفی می‌باشند، از راه «بوسیدن کودکان» مبتلا، بر اثر تماس مستقیم از راه دهان صورت می‌گیرد. این فرضیه، که هنوز به اثبات نرسیده، این مسئله را مطرح می‌کند که ویروس EB ابتدا سلول‌های پوششی ناحیه دهانی حلقی را درگیر می‌سازد و سپس به بافت‌های لنفاوی زمینه‌ای (لوزه‌های کامی و حلقی) گسترش می‌یابد، محلی که لنفوسیت‌های B بالغ مبتلا می‌شوند. درگیری لنفوسیت‌های B به یکی از دو شکل زیر صورت می‌گیرد، در تعداد کمی از سلول‌ها، عفونت به صورت لیتیک بوده که همراه با تکثیر ویروس‌ها و لیز سلول‌های مبتلا و آزاد شدن ویرون‌ها، می‌باشد. به‌طور شایع‌تر عفونت توأم با تکثیر سلول نبوده و ویروس‌ها به شکل مخفی و به صورت یک اپی‌زوم (در علم ژنتیک باکتریایی، هر عنصر ژنتیکی فرعی و خارج کروموزومی که به‌صورت مجزا و یا درون کروموزوم می‌تواند وجود داشته باشد اپی‌زوم گفته می‌شود) خارج کروموزومی باقی می‌مانند.

جدول ۶-۱۲. علل افزایش گویچه‌های سفید (لکوسیتوز)

لکوسیتوز نوتروفیلی

عفونت‌های میکروبی حاد (به‌خصوص مواردی که ناشی از میکروب‌های چرک‌زا می‌باشند)، آماس‌های بدون میکروب مثل نکروز بافت (در انفارکتوس میوکارد و سوختگی‌ها دیده می‌شوند).

لکوسیتوز ائوزینوفیلی (ائوزینوفیلی)

اختلالات ناشی از افزایش حساسیت واکنشی مثل آسم، تب یونجه، بیماری‌های آلرژیک پوستی (نظیر پمفیگوس، درماتیت هرپتی فورم)، عفونت‌های انگلی، عکس‌العمل‌های دارویی، بدخیمی‌های به‌خصوص (نظیر بیماری هوچکین و برخی از لنفوم‌های غیر هوچکینی)، بیماری‌های کلاژن رگی و برخی از واسکولیت‌ها، بیماری اتر و آمبولیک (گذرا)

لکوسیتوز بازوفیلی (بازوفیلی)

بسیار نادر می‌باشند و اغلب وجودشان مطرح‌کننده یک اختلال افزایشی در مغز استخوان (میلوپرولیفراتیو) می‌باشند (نظیر لوسمی میلوژنی مزمن).

منوسیتوز

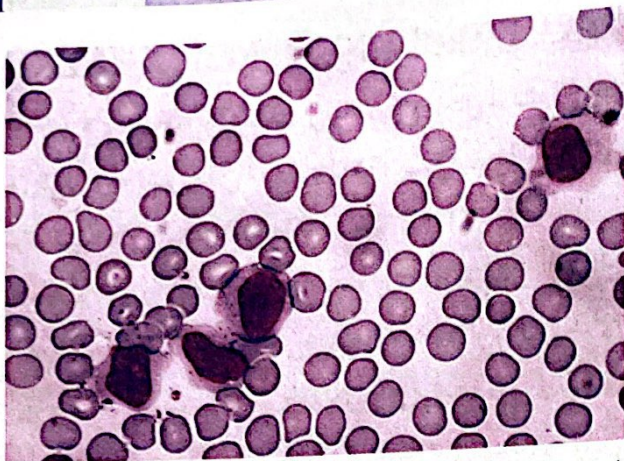
عفونت‌های مزمن (مثل سل)، اندوکاردیت میکروبی، ریکت سیوز و مالاریا، بیماری‌های کلاژن رگی (مثل لوپوس اریتماتوی منتشر) و بیماری‌های آماسی روده (نظیر کولیت زخمی = کولیت اولسرو).

لنفوسیتوز

این حالت توأم با منوسیتوز در بسیاری از اختلالات توأم با تحریک مزمن ایمنی و واکنش‌های ایمن شناختی دیده می‌شود. (مثل سل و تب مالت، عفونت‌های ویروسی مثل هپاتیت A، ویروس سیتومگال و ویروس اپشتاین بار، عفونت بوردتلا پرتوسی).

منونوکلئوز عفونی

منونوکلئوز عفونی یک بیمار حاد و خود محدود است که بیشتر نوجوانان و جوانان را گرفتار می‌کند و عامل ایجادکننده آن ویروس اپشتاین بار، عضوی از خانواده ویروس تبخال، می‌باشد. این بیماری با ۱) تب، گلو درد، و بزرگی غدد لنفاوی به‌طور عمومی و ۲) بالا بودن تعداد لنفوسیت‌های T با شاخص سطحی $CD8^+$ فعال شده، مشخص می‌گردد. به این مسئله باید توجه کرد که عفونت با ویروس سیتومگال نیز سندرمی مشابه منونوکلئوز عفونی را به وجود می‌آورد که تنها با کمک



شکل ۱۲-۱۲. نمایی از لنفوسیت آتیپیک

ریخت‌شناختی

تغییرات اصلی در این بیماری در خون، غدد لنفاوی، طحال، کبد، دستگاه عصبی مرکزی و گاهی در اعضا دیگر، دیده می‌شوند. در خون محیطی افزایش تعداد گویچه‌های سفید (لکوسیتوز) دیده می‌شود. تعداد گویچه‌های سفید در هر میکرولیتر بین ۱۲ تا ۱۸ هزار سلول می‌باشد که بیش از نیمی از این سلول‌ها را لنفوسیت‌های آتیپیک و بزرگ تشکیل می‌دهند که قطری بین ۱۲ تا ۱۶ میکرون سیتوپلاسم زیاد و تعداد کمی ذرات آزوروفیل همراه با هسته‌ای بیضی شکل با کناره‌های دنداندار یا در هم پیچیده، می‌باشند (شکل ۱۲-۱۲). این لنفوسیت‌های آتیپیک که دیدن آنها مطرح‌کننده تشخیص بیماری است، اغلب لنفوسیت‌های T با شاخص‌های سطحی $CD8^+$ می‌باشند.

بزرگی غدد لنفاوی در این بیماری از شیوع بالایی برخوردار بوده و در نواحی خلفی گردن، زیر بغل و کشاله ران از وضوح بیشتری برخوردار است. از نظر بافت‌شناختی، غدد لنفاوی بزرگ شده حاوی تعداد زیادی لنفوسیت‌های آتیپیک می‌باشند که اکثر آنها در مناطق قشری فولیکول‌های لنفاوی (سلول T) قرار دارند. در برخی اوقات سلول‌هایی شبیه به سلول‌های رید - اشتنبرگ که از علائم اصلی و کلیدی لنفوم هوچکین می‌باشد دیده می‌شوند. به دلیل وجود نماهای غیرعادی، جهت افتراق تغییرات واکنشی منونوکلئوز از لنفوم، نیاز به انجام آزمون‌های اختصاصی است.

طحال در بیشتر موارد بزرگ می‌باشد و وزن آن بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم است. ارتشاح شدید لنفوسیت‌های آتیپیک در آن دیده می‌شود.

چنین سلول‌های B مبتلا به عفونت نهفته، بر اثر عملکردهای پروتئین‌های متعدد ویروس EB فعال و تکثیری چند دودمانی پیدا می‌کند (بخش ۶). این سلول‌ها به داخل گردش خون راه یافته و منتشر می‌شوند و پادتن‌هایی که دارای چندین ویژگی غیرمعمول می‌باشند تولید می‌کنند. از جمله این پادتن‌ها، پادتن‌هایی که گویچه‌های قرمز گوسفند را شناسایی می‌کنند، می‌باشد که در آزمون‌های تشخیصی منونوکلئوز عفونی ردیابی و شناسایی می‌شوند. در جریان حالات حاد بیماری، ویروس EB در بزاق پخش می‌شود ولی مشخص نشده که منبع این ویروس‌ها آیا سلول‌های دهانی حلقی می‌باشند، یا لنفوسیت‌های B.

پاسخ سلول T میزبان بر تکثیر لنفوسیت‌های B مبتلا به ویروس و گسترش ویروس، نظارت دارد. در مراحل اولیه بیماری پادتن‌های IgM علیه پادگن‌های کپسید ویروسی به وجود می‌آید، به دنبال آن پاسخ سرم شناختی به پادتن‌های IgG تغییر پیدا می‌کند که این پادتن اخیر، برای تمام طول عمر در فرد، به صورت مثبت باقی می‌ماند. عامل مهم‌تری که نظارت بر تکثیر لنفوسیت‌های B آلوده به ویروس EB را دارند، لنفوسیت‌های T با شاخص سطحی $CD8^+$ می‌باشند. لنفوسیت‌های T با شاخص سطحی $CD8^+$ (سیتوتوکسیک) که برای ویروس EB به طور اختصاصی وارد عمل می‌شوند، به صورت لنفوسیت‌های آتیپیک، در جریان خون دیده می‌شوند. دیدن این لنفوسیت‌ها از مشخصات بیماری منونوکلئوز عفونی محسوب می‌شود. در افرادی که هر نظر سالم می‌باشند، پاسخ‌های ایمنی هومورال و وابسته به سلول در برابر ویروس EB، مانع انتشار گسترش ویروس می‌گردند، به هر حال، در بسیاری از موارد تنها تعداد کمی از لنفوسیت‌های B آلوده از چنگ پاسخ‌های ایمنی گریخته و در تمام طول عمر بیمار پایدار باقی می‌مانند. در صورتی که ایمنی وابسته به سلول T در میزبان دچار نقص گردد، همانگونه که خواهیم دید، بیماران در معرض خطر بالایی جهت تکثیر سلول B قرار می‌گیرند.

مغز استخوان، ریه ها، چشم ها، قلب و طحال (که پارگی آن می تواند کشنده باشد)، اشاره کرد.

ویروس اِشتاین بار، یک ویروس شدیداً تغییر شکل دهنده می باشد که در بیماریزایی تعدادی از بیماری های بدخیم انسان، مثل چندین نوع از لنفوم های با منشأ B، نقش دارند (بخش ۶). یکی از جدی ترین عوارضی که در افرادی که فاقد ایمنی وابسته به سلول می باشند، افزایش و تکثیر بدون نظارت سلول های B آلوده به ویروس EB، می باشد. چنین حالتی می تواند در تعقیب عفونت حاد و یا فعالیت مجدد عفونت های نهفته سلول B، آغاز شود و معمولاً به صورت تکثیر چند دودمانی است ولی با گذشت زمان به لنفوم تک دودمانی و آشکار سلول B تبدیل می شود. در صورت اصلاح ایمنی (به عنوان مثال قطع کردن داروهای سرکوب کننده ایمنی)، در پاره ای از موارد سبب بازگشت کامل افزایش و تکثیر سلول B می گردد، و حال آنکه اگر درمانی صورت نگیرد، به طور قطع کشنده خواهد بود.

ضمن مطالعه بر روی سندرم لنفو پرولیفراتیو وابسته به X (XLP) که یک نقص ایمنی ارثی نادری می باشد و توأم با عدم توانایی در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب در برابر ویروس EB می باشند، اهمیت پاسخ ایمنی سلولی در نظارت عفونت ویروس EB، مشخص شده است. در بیشتر افراد مذکر مبتلا، جهش در ژن SH2D1A دیده می شود. محصول این ژن نوعی پروتئین تولید کننده پیام است که در فعال نمودن سلول های T و NK از اهمیت زیادی برخوردار است. در بیش از ۵۰ درصد از چنین مواردی، ویروس EB باعث ایجاد عفونت شدیدی می گردد و اغلب توسط لنفو هیستوسیتوز هموفاگوسیتی (HLH)، بعداً شرح داده می شود) عارضه دار می گردد. در سایر موارد در تعقیب ابتلا به لنفوم و یا عفونت های ثانویه که در ارتباط با کاهش گاما گلوبولین خون می باشند، بیمار می میرد. اساس این تغییر شناخته نشده است.

لنفادنیت واکنشی

عوامل عفونی و محرک های آماسی غیر میکروبی، در اغلب موارد سلول های ایمنی موجود در غدد لنفاوی را که یکی از سدهای

به علت بزرگی سریع طحال و ارتشاح لنفوسیت های آتیپیک به ترابکول های طحالی و کپسول، آن را به یک طحال شکننده تبدیل می نماید و به همین دلیل است که آن را مستعد به پارگی، حتی بر اثر ضربه های کوچک، می نماید.

معمولاً در فضا های باب و سینوزوئید های کبدی، ارتشاح لنفوسیت های آتیپیک، دیده می شود. علاوه بر آن، سلول های آپوپتوزی به صورت پراکنده و یا به صورت کانون هایی از نکروز پارانشیمی، توأم با ارتشاح لنفوسیت ها مشاهده می شود. در چنین نمای بافت شناختی، افتراق آن از اشکال مختلف هپاتیت های ویروسی مشکل می باشد.

نما های بالینی. اگرچه منونوکلئوز عفونی با علائمی مثل تب، گلودرد، بزرگی غدد لنفاوی و علائم دیگری که قبلاً به آنها اشاره شد، بروز می کند، اما تظاهرات غیر عادی در آنها نادر نیست. در برخی از موارد بیمار تب نداشته و یا تب خفیفی دارد و فقط خستگی و بزرگی غدد لنفاوی دیده می شود، و همین علائم است که شک به وجود لنفوم را بسیار بالا می برد؛ در مواردی همانند یک بیماری تب دار با منشأ نامعلوم، و یا بدون وجود بزرگی غدد لنفاوی یا سایر علائم موضعی دیگر؛ و یا همانند یک هپاتیت که افتراق آن از هپاتیت های ویروسی مشکل است (بخش ۱۶)، و یا به صورت حضور بثوراتی جلدی و تب دار، همانند سرخچه، بروز می نماید. در نهایت تشخیص بیماری بستگی به یافته های زیر دارد که به ترتیب اختصاصی بودن آنها شامل ۱) حضور لنفوسیت های آتیپیک مشخص در خون محیطی، ۲) یک واکنش هتروفیل مثبت (آزمون مونواسپات)، و ۳) افزایش سطح پادتن های اختصاصی علیه پادگن های ویروس EB اکثر مبتلایان پس از ۴ تا ۶ هفته، بهبود می یابند ولی در برخی از موارد، خستگی و ضعف برای مدت طولانی تری باقی می ماند. گاهی ممکن است یک یا چند عارضه به وجود آید که شایع ترین این عوارض اختلال عملکرد سلول های کبدی و در نتیجه بروز زردی، بالا رفتن سطح آنزیم های کبدی، بی اشتها و به ندرت نارسایی کبد می باشد. از عوارض دیگر می توان به درگیری دستگاه عصبی، کلیه ها،

لنفادنیت غیر اختصاصی مزمن

در ارتباط با عامل ایجادکننده آن، لنفادنیت‌های غیر اختصاصی مزمن، ممکن است به یکی از سه شکل زیر دیده شوند: (۱) هیپرپلازی فولیکولی، (۲) هیپرپلازی پاراکورتیکال و (۳) سسینوس هیستوسیتوز.

ریخت‌شناختی

هیپرپلازی فولیکولی: این نوع تغییر در عفونت‌ها و فرآیندهای آماسی دیده می‌شوند که باعث فعال شدن سلول‌ها B و مهاجرت آنها به غدد لنفاوی و منجر به بروز واکنش فولیکولی (یا مرکز زایا) می‌شوند. فولیکول‌های لنفاوی واکنشی اغلب حاوی سلول‌های B فعال، سلول‌های T پراکنده و درشت‌خوارهایی که حاوی بقایای عوامل بیگانه‌خواری شده می‌باشند (درشت‌خوارهای رنگ‌پذیر) و شبکه‌ای از سلول‌های دندریتیکی فولیکولی که عرضه‌کننده پادگن‌ها به سلول‌های B می‌باشند، هستند. از علی که می‌توانند هیپرپلازی فولیکولی ایجاد کنند می‌توان به اتریت روماتوئید، توکسوپلاسموز و مراحل ابتدایی عفونت HIV، اشاره کرد. این شکل از لنفادنیت از نظر تغییرات بافت‌شناختی، می‌بایست از لنفوم‌های فولیکولر (که بعداً مورد بحث قرار می‌گیرند) افتراق داده شوند. تغییراتی که به نفع هیپرپلازی فولیکولی می‌باشند شامل: (۱) حفظ ساختار غده لنفاوی، (۲) تفاوتی که در اندازه و شکل مراکز زایا دیده می‌شود، (۳) اجتماعی آمیخته از لنفوسیت‌هایی که در مراحل مختلف تکامل قرار دارند، و (۴) فعالیت‌های بیگانه‌خواری و میتوزی مشخص که در مراکز زایا دیده می‌شود.

هیپرپلازی پاراکورتیکال: این منظره بافت‌شناختی بر اثر واکنش‌های ایمنی در مناطق سلول‌های T غده لنفاوی، مشخص می‌گردد. در طی فعال شدن دستگاه ایمنی، لنفوسیت‌های T ناحیه قشری فولیکول‌های لنفاوی به ایمونوبلاست‌های بزرگ و در حال افزایش تبدیل می‌شوند، به گونه‌ای که سلول‌های B مرکز زایاگر را پوشانده و آن را محو می‌نمایند. هیپرپلازی پاراکورتیکال در جریان عفونت‌های ویروسی (نظیر ویروس اِشتاین بار)، در تعقیب تلقیح برخی از واکسن‌ها (مثل آبله) و نیز در جریان واکنش‌های ایمنی علیه داروها (مخصوصاً فنی‌توئین)، پدید می‌آید.

دفاعی بدن محسوب می‌شوند، وادار به فعالیت می‌کنند. هر پاسخ ایمنی که علیه پادگن‌های بیگانه صورت می‌گیرد، می‌تواند سبب بزرگ شدن غدد لنفاوی (ادنوپاتی لنفاوی) گردد. عفونت‌هایی که باعث بزرگی غدد لنفاوی می‌شوند متعدد و مختلف می‌باشند و ممکن است حاد و یا مزمن باشند. در اکثر موارد، واکنشی که در غدد لنفاوی به وجود می‌آید، از نظر بافت‌شناختی، غیر اختصاصی می‌باشند. نوعی آماس غده لنفاوی که در جریان بیماری خراش پنجه‌گر به اتفاق می‌افتد، شکل مجزائی از واکنش غده لنفاوی است که بعداً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

لنفادنیت غیر اختصاصی حاد

این شکل از آماس غده لنفاوی می‌تواند محدود به یک و یا گروهی از غدد لنفاوی که زهکشی‌کننده یک عفونت موضعی می‌باشند، و یا در جریان یک بیماری عفونی منتشر و آماس‌های فراگیر به وجود می‌آیند، ایجاد شوند.

ریخت‌شناختی

در لنفادنیت‌های غیر اختصاصی حاد، غدد لنفاوی متورم، بزرگ، قرمز مایل به خاکستری و پر خون می‌باشند. از نظر بافت‌شناختی، اغلب فولیکول‌های لنفاوی دارای مراکز زایاگر وسیعی بوده و حاوی اشکال میتوزی متعددی می‌باشند. اگر عامل ایجادکننده آن یک میکروب چرکزا باشد، در اطراف فولیکول‌ها و درون سسینوس‌های لنفاوی ارتشاح سلول‌های نوتروفیل دیده می‌شود. در عفونت‌های شدید، مراکز فولیکول‌های لنفاوی می‌توانند نکروزه گردند و ایجاد آبسه نمایند.

غدد لنفاوی درگیر، در اغلب موارد هنگام لمس آنها، حساس و دردناک می‌باشند و در صورتی که در آنها آبسه وسیعی به وجود آمده باشد، لغزنده می‌شوند. پوست پوشاننده روی آن، اغلب قرمز رنگ است و ممکن است با راه پیدا کردن عفونت به بیرون، سسینوس‌های تخلیه‌کننده را به وجود آورند. با مهار عفونت، گره‌های لنفاوی ممکن است به شکل طبیعی و «به حال استراحت» خود برگردند، و یا بر اثر آسیب وارده به آنها، بافت جوشگاهی به وجود آید.

مثبت جهت پادتن هایی ضد بار تونلا و نیز تغییرات ریخت شناختی منحصر به فردی که در غدد لنفاوی به وجود می آید، باشد.

هیستوسیتوز هموفاگوسیتی (HLH)

HLH، اختلالی غیرشایع است که بر اثر در معرض قرارگیری با یک عفونت ویروسی و یا سایر علل ایجادکننده آماس، منجر به فعال شدن درشتخوارها در سراسر بدن شده و تمام سلول های خونی و پیش سازهای آنها توسط آنها فاگوسیت می گردند و باعث بروز سیتوپنی و علائمی در ارتباط با آماس عمومی و اختلال در عملکرد اعضا می شود. به وجود آمدن نقائص ارثی در ژن های مختلف که عملکرد سلول های ایمنی را تنظیم می نمایند همراه با افزایش خطر بروز HLH می باشد. ابتلاء ژن ها و پروتئین های حاصل از آنها که برای عملکرد سلول های T با شاخص سطحی CD_8^+ و سلول های NK ویژگی مشترکی را دارا می باشند، منجر به بروز HLH می گردند. به دلیل همین نقص در «لنفوسیت های قاتل»، لنفوسیت های سیتوتوکسیک قادر به منهدم ساختن اهداف خود نمی باشند (به عنوان مثال سلول های آلوده به ویروس) و در نتیجه عامل عفونی مدت های طولانی تری بیش از حد طبیعی در سلول های هدف باقی مانده و باعث آزادسازی مقدار زیادی سیتوکین، نظیر اینترفرون گاما، که باعث فعالیت درشتخوارها می گردند، می شوند. فعالیت بی سر و صدای درشتخوارها باعث آزادی سطوح توکسیک سیتوکین های پیش آماسی، نظیر TNF و IL-6 گردیده و باعث بروز علائم و نشانگانی می گردند که شباهت زیادی به علائم به وجود آمده در سپسیس و سایر حالاتی که باعث بروز سندرم پاسخ آماسی سیستمیک (SIRS) می گردند، می شود (بخش ۴).

HLH در زمینه های مختلفی رخ می دهد. این بیماری در نوزادان و نوجوانانی که مبتلا به نقائص هموزایگوس ژن هایی که برای عملکرد لنفوسیت سیتوتوکسیک مورد نیاز است، نظیر PRF1 که پروتئین پرفورین را رمزگذاری می کند و یکی از ترکیبات اصلی گرانول های سیتوتوکسیک می باشد، به طور شایع دیده می شود. در چنین شرایطی ممکن است شروع کننده بیماری در ارتباط با برخی از عفونت های بی اهمیت دوران

سینوس هیستوسیتوز: این نمای بافت شناختی واکنشی همراه با گشادی و برجستگی سینوزوئیدهای لنفاوی می باشد که به علت هیپرتروفی سلول های اندوتلیالی پوشاننده آنها و نیز ارتشاح شدید سلول های درشتخوار (هیستوسیت ها) مشخص می گردند. این پدیده، در اغلب موارد در غدد لنفاوی دیده می شوند که تخلیه کننده نواحی مبتلا به سرطان هستند و می توانند ناشی از پاسخ ایمنی به سلول های توموری و یا فرآورده های حاصل از آنها باشد.

بیماری خراش پنجه گربه

این بیماری یک لنفادنیت خود محدود می باشد که بر اثر میکروب بارتونلا هنسلا به وجود می آید. اغلب در کودکان دیده می شود و ۹۰٪ از بیماران کمتر از ۱۸ سال سن دارند. این بیماری به شکل لنفادنوپاتی ناحیه ای بروز کرده و اغلب در زیر بغل و گردن پدید می آید. تقریباً حدود دو هفته پس از خراش پنجه گربه، در برخی از مواقع در محلی که به پوست آسیب وارد آمده یک ندول آماسی برجسته، وزیکول و یا ترشح دیده می شود. در بیشتر مبتلایان بزرگی غدد لنفاوی در طی ۲ تا ۴ ماه پسرفت می نمایند. به ندرت عوارضی مثل انسفالیت، اوستئومیلیت و یا کاهش پلاکت ها (ترومبوسیتوپنی) بروز می کنند.

ریخت شناختی

تغییرات بافت شناختی که در طی بیماری خراش پنجه گربه به وجود می آیند کاملاً مشخص می باشند. در ابتدا، یک گرانولوم، شبیه گرانولوم های سارکوئیدی به وجود می آید ولی با مرور زمان بخش مرکزی آن دچار نکروز می گردد که توأم با تجمع نوتروفیل ها می باشد. این گرانولوم های نکروزه و ستاره های شکل بدون نظم، از نظر ظاهری شباهت زیادی به ضایعات برخی از عفونت های دیگر مثل لنفوگرانولوم مقاربتی، دارند. عامل میکروبی خارج سلولی بوده و با رنگ آمیزی های نقره ای می توان آنها را مشاهده کرد. اساس تشخیص می تواند بر پایه سابقه و تاریخچه تماس با گربه، یافته های بالینی مشخص، آزمون سرم شناختی

تکثیر نئوپلازیک گویچه‌های سفید

مهم‌ترین اختلالات گویچه‌های سفید نئوپلاسم‌های آنها می‌باشد. در واقع تمام این تومورها بدخیم می‌باشند اما دامنه وسیعی از مشی رفتاری را نشان می‌دهند، دامنه‌ای که برخی از آنها سرطان‌های بسیار مهاجمی برای انسان بوده در حالی که برخی دیگر از آنها، که اخیراً به عنوان نئوپلاسم‌های واقعی شناخته شده‌اند، بسیار کند و ضعیف عمل می‌کنند. بدخیمی‌های خونساز در تمام سنین رخ می‌دهند و شامل اختلالاتی می‌باشند که بیشتر نوزادان، کودکان و بالغین جوان را گرفتار می‌سازند، و نیز در افراد مسن مشاهده می‌گردند. بدخیمی‌های خونساز گروه بسیار شایعی از بدخیمی‌ها را تشکیل می‌دهند. در ایالات متحده، سالیانه حدود ۱۵۰ هزار بیمار جدید مورد شناسایی قرار می‌گیرند. روش جاری تقسیم‌بندی نئوپلاسم‌های گویچه‌های سفید، متکی بر مجموعه‌ای از ویژگی‌های ریخت‌شناختی و مولکولی، از جمله شناخت شاخص‌های پروتئینی رده خاص اجدادی و یافته‌های ژنتیکی، می‌باشد. ما بحث خودمان را با تقسیم‌بندی نئوپلاسم‌های گویچه‌های سفید در چهار گروه وسیع، بر اساس منشأ و حالت تمایز سلول‌های توموری به صورت زیر انجام می‌دهیم:

- **نئوپلاسم‌های لنفونید** شامل برخی از لوسمی‌ها و لنفوم‌های غیرهوکینی، در بیشتر موارد تومورها، از سلول‌هایی که در طی مراحل تکامل و تمایز طبیعی لنفوسیت‌ها به وجود می‌آیند، ایجاد می‌شوند. ویژگی که یکی از اساس طبقه‌بندی آنها محسوب می‌شود. گروه خاصی از نئوپلاسم‌های لنفونیدی، نئوپلاسم‌های پلاسماسل‌ها و موارد مرتبط با آنها می‌باشد که بسیاری از علائم بالینی آنها در ارتباط با ایمونوگلوبولین‌های غیرطبیعی است که توسط سلول‌های نئوپلازیک ساخته و ترشح می‌شوند.
- **نئوپلاسم‌های میلوئید**، که شامل برخی از لوسمی‌ها، سندرم‌های میلودیسپلازیک (MDSs) و نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو می‌باشند. این تومورها از یک سلول بنیادی خونساز، یا سلول‌های خونساز در رده‌های بسیار اولیه اجدادی منشأ گرفته و به طور مشخص مغز استخوان را گرفتار می‌سازند.

کودکی، باشد. در مواردی دیگر HLH ممکن است در کودکان و نوجوانان مذکر و نیز بالغین جوان که مبتلا به اختلال لنفوپرولیفراتیو وابسته به X که آغازگر آن ویروس EB بوده است، به وجود آید. در مبتلایان با بیماری HLH، نقائص به ارث رسیده در مولکولی پیام دهنده به نام SLAM همراه با پروتئین (SAP) دیده می‌شود که منجر به انهدام ناکارآمد سلول‌های B آلوده به EBV می‌گردد. همچنین HLH ممکن است در جریان سایر اختلالات آماسی سیستمیک نظیر حالات روماتولوژیک به وجود آید. حداقل در تعداد محدودی از بیماران، نقائص هتروزیگوتی در ژن‌هایی که جهت عملکرد لنفوسیت سیتوتوکسیک مورد نیاز است، دیده می‌شود که منجر به بروز زمینه‌ای ژنتیکی جهت افزایش احتمالی HLH محسوب می‌شود. در نهایت HLH ممکن است به عنوان یک پدیده ثانوی در بیماران مبتلا به لنفوم‌های با منشأ سلول T دیده شود. راهکار دقیق این حالت مشخص نیست، احتمالاً تولید سیتوکین‌های ناهنجار توسط سلول‌های بدخیم باعث بروز اختلال در تنظیم لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک غیرنئوپلازیک می‌گردد.

بدون توجه به علت بیماری، بیماران مبتلا به طور مشخص علائمی نظیر تب، بزرگی طحال و پان‌سیتوپنی را نشان می‌دهند. در اشکال شدید بیماری، DIC و نارسائی اعضا ممکن است به طور ناگهانی رخ دهد. در امتحان مغز استخوان وجود درشت‌خوارهای فاگوسیت کننده گویچه‌های قرمز، پلاکت‌ها و سلول‌های هسته‌دار مغز استخوان دیده می‌شوند. امتحانات آزمایشگاهی نشان دهنده اختلالاتی می‌باشند که شامل: افزایش بسیار بالای میزان فریتین (بیش از ۱۰ هزار میکروگرم در لیتر)، افزایش تری‌گلیسیریدها در خون، میزان بالای گیرنده محلول IL2 در سرم، و میزان پایین سلول‌های NK و لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک T در خون، می‌باشند. یافته‌های خون کاملاً حساس و اختصاصی برای HLH می‌باشند. درمان بیماری بستگی به علت زمینه‌ای دارد لکن بسیار ضعیف است. در آن دسته از مبتلایان به HLH که دچار نقائص ارثی می‌باشند، پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، فرصت مناسبی برای درمان آنها محسوب می‌شود.

لنفوم‌های هوچکینی با اکثر موارد لنفوم‌های غیر هوچکینی متفاوت می‌باشد؛ به همین جهت افتراق این دو گروه از یکدیگر، از اهمیت خاصی برخوردار است.

یک گروه بین‌المللی متشکل از آسیب‌شناسان، زیست‌شناسان مولکولی و پزشکان، زیر نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO)، براساس مجموعه‌ای از یافته‌های ریخت‌شناختی، فنوتیپی، ژنوتیپی و بالینی، یک طبقه‌بندی جامع و مورد پذیرش همگان را برای نئوپلاسم‌های لنفوئید و نئوپلاسم‌های میلوئید (بعداً بحث می‌گردند) ارائه نموده‌اند. به عنوان آغازی برای مبحث بعدی درباره این طبقه‌بندی، به تعدادی از اصول مهم آن تأکید می‌نماییم:

- تومورهایی که از سلول‌های B و یا T منشأ می‌گیرند اغلب حاوی سلول‌هایی می‌باشند که در مراحل مختلف تمایز طبیعی لنفوسیت متوقف، یا از مرحله خاصی از آن منشأ می‌گیرند (شکل ۱۳-۱۲). تشخیص این تومورها و طبقه‌بندی آنها بر اساس آزمون‌های ایمونوهیستوشیمی یا فلوسیتومتری می‌باشد که پادگن‌های رده‌های خاص (مثل شاخص‌های سطحی سلول‌های T، B و NK) و نیز شاخص‌های بلوغ را شناسایی می‌کنند. بر طبق تعریف، بسیاری از این شاخص‌ها، براساس شماره دسته تمایز آنها یا Cluster of Differentiation «CD» مشخص می‌گردند.

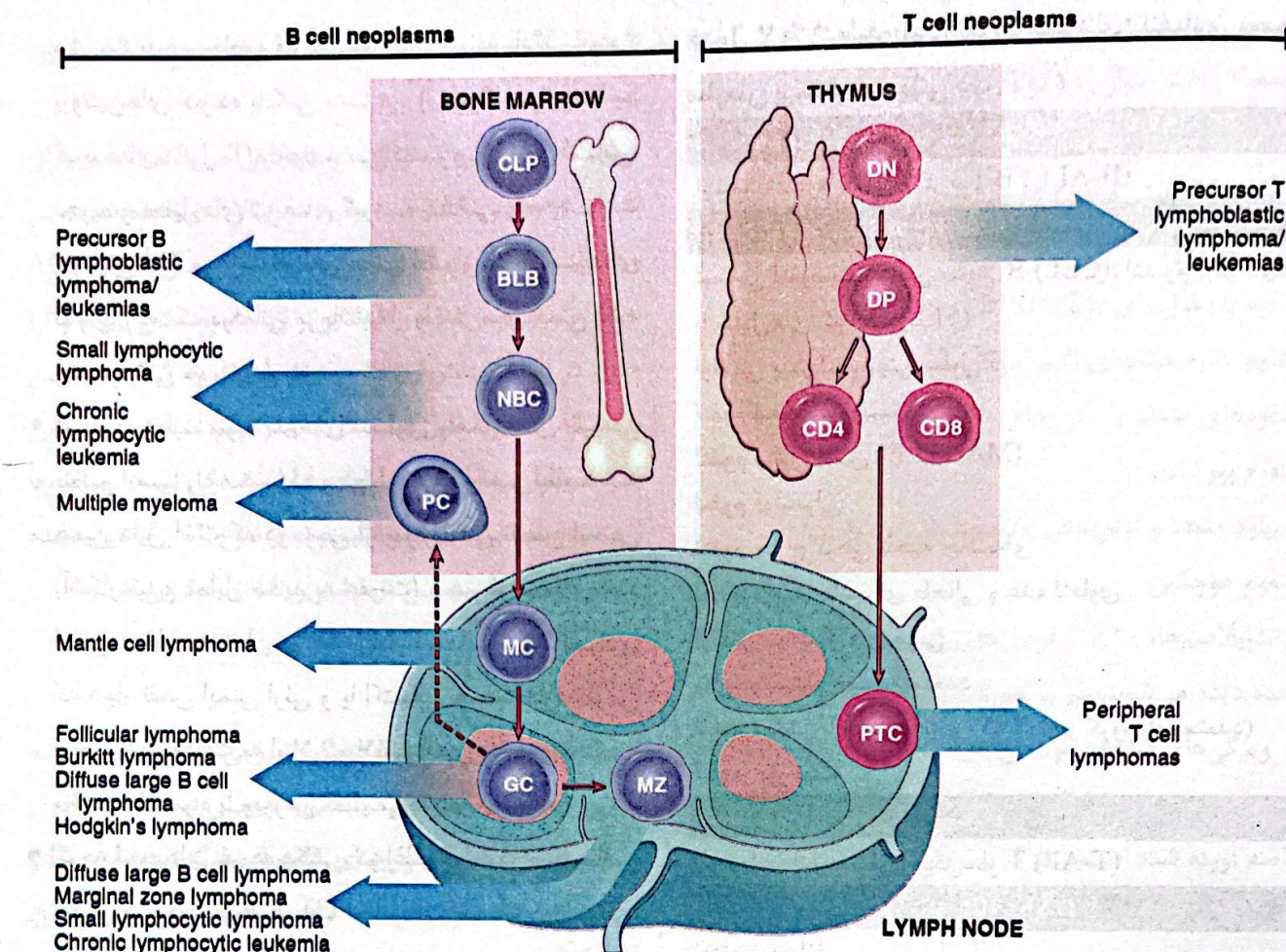
جهش‌های سوماتیک و قرار گرفتن در گروه رشد سریع، ناشی از وجود اشکال مستعدی می‌باشد که به علت ایجاد اختلال و بی‌ثباتی در تنظیم ژنومی سلول‌های B موجود در مرکز زایگر که در معرض خطر نسبتاً بالایی از جهش‌های بالقوه دگرگون‌کننده قرار گرفته، می‌باشد. شایع‌ترین لنفوم‌ها از سلول‌های B منشأ گرفته‌اند که به دنبال تحریکات پادگنی به مراکز زایگر مهاجرت می‌کنند. این نتایج حاصل تجزیه و تحلیل‌هایی است که نشان می‌دهد. شایع‌ترین لنفوم‌ها از لنفوسیت‌های B منشأ می‌گیرند بیشتر لنفوم‌های منشأ گرفته از لنفوسیت‌های B دچار جهش‌های زیاد سوماتیک می‌باشند که حادثه‌ای است که فقط برای سلول‌های B مرکز زایگر رخ می‌دهد. در نتیجه در کلاس ایمونوگلوبولینی لنفوسیت‌های B طبیعی

- نئوپلاسم‌های هیستوسیتی بر اثر ضایعات افزایشی درشتخوارها و سلول‌های دندریتیکی به وجود می‌آیند. یکی از موارد جالب این تومورها، گستره تکثیری سلول‌های لانگرهانس می‌باشد (هیستوسیتوز سلول لانگرهانس).

نئوپلاسم‌های لنفاوی

نئوپلاسم‌های لنفاوی گروهی از بیماری‌ها را تشکیل می‌دهند که علائم بالینی و مشی بسیار گوناگونی دارند، و همین مسئله باعث بروز مشکلات زیادی بین دانشجویان طب و پزشکان می‌گردد، برخی از این نئوپلاسم‌ها که مغزاستخوان و خون محیطی را درگیر می‌سازند، مشخصاً به شکل لوسمی تظاهر می‌کنند، سایر تومورها به صورت لنفوم بروز می‌کنند و توده‌هایی را در غدد لنفاوی و یا بافت‌های دیگر ایجاد می‌کنند. تومورهای با منشأ پلاسماسل‌ها، به طور معمول به صورت توده‌هایی مجزا از مغزاستخوان برمی‌خیزند و سبب بروز علائمی عمومی در ارتباط با تولید کامل و یا نسبی ایمونوگلوبولین‌های تک‌دودمانی، می‌گردند. با این وجود اینکه این گرایش‌ها بازتاب اسامی داده شده به هویت آنها است، در واقع همه نئوپلاسم‌های لنفاوی قادر به انتشار به غدد لنفاوی و سایر بافت‌ها در تمام بدن مخصوصاً به کبد، طحال، مغزاستخوان و خون محیطی، می‌باشند. به جهت همپوشانی‌هایی که علائم بالینی با یکدیگر دارند، تشخیص نئوپلاسم‌های مختلف لنفاوی تنها بر اساس ویژگی‌های ریخت‌شناختی و مولکولی سلول‌های توموری، می‌باشد، به عبارت دیگر برای اینکه توموری را تشخیص دهیم و پیش‌آگهی آن را تعیین نماییم، می‌بایست توجه بیشتر را بر روی این مسئله معطوف کرد که تومور از چه نوع سلولی به وجود آمده نه اینکه تومور در کجای بدن بیمار دیده می‌شود.

دو گروه لنفوم شناخته شده‌اند: لنفوم هوچکینی و لنفوم‌های غیر هوچکینی. اگرچه هر دو آنها از بافت‌های لنفاوی منشأ می‌گیرند، اما لنفوم‌های هوچکینی را با دیدن سلول‌های بزرگ و غول‌پیکر نئوپلاسمی به نام سلول‌های رید-اشتنبیرگ (به مطالب زیر نگاه کنید) و تعداد زیادی سلول‌های آماسی غیرنئوپلازیک، می‌شناسند، و نیز رفتار زیست‌شناختی و درمان



شکل ۱۲-۱۳. منشأ نئوپلاسم‌های لنفاوی. در این تصویر، مراحل مختلف تمایز لنفوسیت‌های B و T، که تومورهای لنفونیدی ویژه‌ای از آنها به وجود می‌آیند، نشان داده شده است. BLB = لنفوبلاست پیش‌ساز B، CLP = پیش‌ساز لنفونیدی مشترک، CD4+/CD8+، DN (منفی دوگانه) (منفی دوگانه) پیش‌ساز سلول T، CD4+/CD8+ و DP (مثبت دوگانه) پیش‌ساز سلول T، GC = مرکز زایای متشکل از لنفوسیت‌های B، MC = محیطی‌ترین ناحیه مرکز زایگر که حاوی سلول‌های B می‌باشد، MZ = ناحیه حاشیه‌ای سلول B، NBC = سلول B تحریک نشده و ساده، PC = پلاسماوسیت، PTC = سلول‌های T محیطی

لنفومی را نشان می‌دهند و تنها در مواردی نادر جابجایی‌های کروموزومی در گیرنده‌های آنها، صورت می‌گیرد.

• همانند تمام سرطان‌ها نئوپلاسم‌های لنفاوی از یک سلول منفردی که تغییر شکل پیدا کرده است، به وجود می‌آیند و از این نظر تک‌دودمانی می‌باشند. همانگونه که در بخش ۵ اشاره شد، تصور می‌شود که به‌وجود آمدن بازآرایی ژن‌های گیرنده پادگنی از پیش‌سازهای سلول‌های B و T تأیید کننده راهکاری است که هر لنفوسیتی گیرنده پادگنی خاص خود را داشته باشد. از آنجا که بازآرایی ژن گیرنده پادگنی، مقدمه‌ای بر تغییر شکل آنها می‌باشد، سلول‌های به وجود آمده از یک

مراکز زایگر تبدیل صورت می‌گیرد. حادثه‌ای که به سلول‌های B این اجازه را می‌دهد که غیر از IgM، ایمونوگلوبولین‌های دیگری را بروز دهند. در حقیقت، بسیاری از جابجایی‌های مکرری که در کروموزوم‌ها اتفاق می‌افتند و معمولاً در بدخیمی‌های لنفوسیت‌های B بالغ دیده می‌شوند، مکان‌های ایمونوگلوبولینی را گرفتار می‌سازند و اینگونه به‌نظر می‌رسند که بر اثر «خطاهایی» که در جریان نوترکیبی ژن‌های ایمونوگلوبولین به وجود آمده، ایجاد می‌گردند. در مقابل، سلول‌های T بالغ که از لحاظ ژنومی، پایدارتر از لنفوسیت‌های B می‌باشند، کمتر دگرگونی‌های بدخیمی و

جدول ۷-۱۲: طبقه بندی نئوپلاسم های لنفاوی توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO)

نئوپلاسم های سلول های پیش ساز B
لوسمی / لنفوم سلول پیش ساز B (B-ALL)
نئوپلاسم های سلول های B محیطی
لوسمی لنفوسیتی مزمن سلول B (CLL) / لنفوم لنفوسیتی
با سلول های کوچک (SLL)
لوسمی پیش لنفوسیتی سلول B
لنفوم لنفوپلاسموسیتی
لنفوم سلول مانتل (MANTLE)
لنفوم فولیکولی
لنفوم خارج گرهی ناحیه حاشیه ای
لنفوم ناحیه حاشیه ای طحالی و غده لنفاوی
لوسمی با سلول های موئی
پلاسموسیتوم / میلوم متعدد
لنفوم منتشر با سلول های بزرگ B (زیر گروه های متعدد)
لنفوم بورکیت

نئوپلاسم های سلول پیش ساز T

لوسمی / لنفوم سلول پیش ساز T (T-ALL)

نئوپلاسم های محیطی سلول های T/NK

لوسمی پرو لنفوسیتی سلول T
لوسمی لنفوسیتی دانه دار سلول T
میکوز فونگوئید - سندرم سزاری
لنفوم محیطی سلول T، غیر اختصاصی
لنفوم سلول T آنژیوایمونوبلاستی
لنفوم با سلول های آنپلازیک بزرگ
لنفوم سلول T از نوع آنتروپاتی
لنفوم سلول T شبه پانیکولیت
لنفوم سلول T، گاما و دلتا کبدی طحالی
لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان
لنفوم سلول T / NK، خارج گرهی
لوسمی مهاجم سلول NK

لنفوم هوچکین

ندولار اسکلروز

با سلول های مختلط

با رجحیت لنفوسیت

تهی از لنفوسیت

با ارجحیت لنفوسیت ها، ندولی

* مواردی که با ضربدر مشخص گردیده اند از شایع ترین انواع تومورهای لنفاوی می باشند.

پیش ساز بدخیم خاص، دارای همان ژن گیرنده پادگنی بوده و پروتئین های گیرنده پادگنی مشابهی (ایمونوگلوبولین ها یا گیرنده های سلول T) را تولید می کنند. بر همین اساس، تجزیه و تحلیل های ژن های گیرنده پادگنی و محصولات پروتئینی آنها، می تواند معیاری برای افتراق نئوپلاسم های لنفوئید (که تک دودمانی می باشند) از واکنش های ایمنی (که چند دودمانی می باشند)، باشد.

• در اغلب موارد، نئوپلاسم های لنفاوی راهکارهای طبیعی تنظیم ایمنی را به هم زده و دچار اختلال می نماید. به همین دلیل است که در برخی از موارد هم نقص ایمنی (آشکار شدن تمایل شدید به عفونت) و هم فرآیندهای خود ایمنی، به طور همزمان در یک بیمار دیده می شود. افرادی که دچار نقص ایمنی ارثی و یا اکتسابی هستند، در معرض خطر بالایی نسبت به ابتلا نئوپلاسم های لنفاوی خاص، مخصوصاً همراه با ویروس EB، می باشند.

• اگرچه لنفوم های غیرهوچکینی، در اغلب موارد در نقاط بافتی خاصی به وجود می آیند، اما آزمایشات حساس مولکولی، نشانگر این مسئله می باشد که در زمان تشخیص ضایعه، تومور انتشار بسیار گسترده ای دارد. با توجه به این مسئله، بجز در مواردی بسیار استثنایی و محدود، تنها راه بهبودی برای بیمارانی که مبتلا به لنفوم غیرهوچکینی هستند (NHL)، به کارگیری درمان های عمومی می باشد. در مقابل، لنفوم های هوچکینی، در اغلب موارد از یک نقطه شروع شده و به گونه ای قابل پیش بینی به گروه های غدد لنفاوی مجاور خود گسترش می یابند.

در طبقه بندی نئوپلاسم های لنفاوی که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) صورت گرفته است، (جدول ۷-۱۲) ریخت شناختی، سلول منشاء (که با راهکارهای فنوتیپی و ایمن شناختی صورت می گیرد)، ویژگی های بالینی و ژینوتیپی (به عنوان نمونه کاریوتیپ، وجود ژنوم های ویروسی)، مورد توجه قرار گرفته است. ما بحث خود را بر روی آن دسته از زیرگروه هایی که از نظر بالینی و بیماری زایی مهم هستند، متمرکز خواهیم کرد.

دارند، در این قسمت اشکال گوناگون ALL را به‌طور یکجا مورد بررسی قرار می‌دهیم.

ALL شایع‌ترین سرطان در کودکان می‌باشد. هر سال تخمیناً در حدود ۲۵۰۰ مورد جدید در ایالات متحده شناسایی می‌شوند که بیشتر در افراد جوان زیر ۱۵ سال می‌باشند. ALL در افراد سفیدپوست سه برابر شایع‌تر از سیاه‌پوستان بوده و تا حدی در پسرها بیشتر از دخترها دیده می‌شود. شاید به این جهت که تعداد سلول‌های pre-B در مغز استخوان طبیعی (منشاء سلول) شایع‌ترین سلول در اوایل زندگی است. متشابهاً اوج شیوع لوسمی‌های لنفوبلاستیک از نوع T در بالغین دیده می‌شود، سنی که تیموس در بیشترین اندازه خود می‌باشد.

بیماری‌زایی

در ALL، بسیاری از اغتشاشات کروموزومی دیده می‌شوند که منجر به بروز اختلال در تمایز طبیعی عملکرد عوامل نسخه‌برداری دودمان سلول‌های B و T می‌گردند. تا ۷۰٪ از ALLs با منشاء سلول‌های T، دارای جهش‌هایی در عملکرد ژن NOTCH1 می‌باشند، ژنی که برای تمایز سلول‌های T نقشی اساسی دارد، در حالی که تعداد زیادی از مبتلایان به ALLs با منشاء سلول‌های B دارای جهش در ژن‌هایی نظیر PAX5 که برای تمایز سلول‌های B ضروری است، می‌باشند. این جهش‌های مختلف منجر به آغاز توقف بلوغی در رده اجدادی سلول‌ها شده و آنها را وادار به افزایش خودنوسازی می‌نمایند و سلول‌هایی با عمر جاودانه به‌وجود می‌آورند و همانگونه که قبلاً بدان اشاره شد، این حالت یکی از شاه‌علامت‌های تمام سرطان‌ها محسوب می‌شود.

با توجه به چند مرحله‌ای بودن منشاء سرطان، تنها بروز جهش در ژن‌های عامل نسخه‌برداری، برای به‌وجود آمدن ALL کافی نیست، بلکه اغتشاشاتی که منجر به رشد سلول می‌شوند، نظیر جهش‌هایی که فعالیت پیام‌دهی تیروزین‌کیناز و RAS را افزایش می‌دهند، نیز شایع می‌باشند. توالی عمیق به‌وجود آمده در ژنوم‌های ALL سریعاً شکاف‌های باقی مانده را پر می‌نمایند. پیشنهاد اولیه این است که برای اینکه ALL به‌طور کامل

• لوسمی / لنفوم لنفوبلاستی سلول‌های پیش‌ساز B و T که معمولاً تحت عنوان لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) نامیده می‌شود.

• لوسمی لنفوسیتی مزمن / لنفوم لنفوسیتی با سلول‌های کوچک لنفوم فولیکولی

• لنفوم با سلول‌های MANTLE

• لنفوم ناحیه حاشیه‌ای اکسترانودال

• لنفوم‌های منتشر با سلول‌های B بزرگ

• لنفوم بورکیت

• میلوم متعدد و تومورهای پلاسموسیتی مرتبط با آن

• لنفوم هوچکین

این نئوپلاسم‌ها، ۹۰٪ از تومورهای لنفاوی را که در ایالات متحده دیده می‌شوند، در بر می‌گیرند.

ویژگی‌های شاخص لوسمی‌های لنفاوی شایع‌تر، لنفوم‌های غیرهوچکینی و تومورهای پلاسماسلی، در جدول ۸-۱۲ به‌طور خلاصه آورده شده است و در قسمت‌های زیر مورد بحث قرار می‌گیرند. سپس به بحث در مورد لنفوم هوچکین پرداخته و در خاتمه به‌طور مختصر به تعدادی از انواع ناشایع که دارای نماهای بالینی - آسیب‌شناختی ویژه‌ای هستند می‌پردازیم.

نئوپلاسم‌های پیش‌ساز سلول‌های B و T

لوسمی لنفوبلاستیک حاد / لنفوم

لوسمی لنفوبلاستیک حاد / لنفوم (ALLs)، نئوپلاسم‌هایی هستند که از سلول‌های نابالغ B (Pre-B) یا T (Pre-T) که لنفوبلاست نامیده می‌شوند، تشکیل شده‌اند. حدود ۸۵٪ از آنها را B-ALLs تشکیل می‌دهند که بیش‌سستر در دوران کودکی دیده می‌شوند و تحت عنوان «لوسمی» نامیده می‌شوند. T-ALLs از شیوع کمتری برخوردار بوده و در بیشتر مواقع در بالغین جوان مذکر به صورت توده‌های تیموسی که «لنفوم‌ها» نامیده می‌شوند، بروز می‌کنند. با این حال در موشی بالینی ALL نوع B و T هم پوشانی‌های قابل توجهی دیده می‌شود، مثلاً بسیاری از ALLs با منشاء سلول‌های T به طرف لوسمی سیر می‌کنند. از آنجا که بسیاری از علائم بالینی و ریخت‌شناختی آنها به یکدیگر شباهت

جدول ۸-۱۲. ویژگی‌های لوسمی‌های لنفاوی شایع، لنفوم‌های غیرهوچکینی و تومورهای پلاسماسل

شکل بالینی	شیوع	ویژگی‌های شاخص ریخت‌شناختی	ایمونوفنوتیپ	توضیحات
لوسمی/ لنفوم لنفوبلاستی پیش‌ساز سلول B	۸۵٪ از لوسمی‌های کودکان	لنفوبلاست‌ها، هسته‌هایی با محدوده‌ای نامنظم، کروماتین متراکم، هستک‌هایی کوچک و سیتوپلاسمی اندک و بدون دانه دارند	پیش‌ساز سلول TdT ⁺ B	اکثرأ به صورت لوسمی حاد خود را نشان می‌دهند. در بزرگسالان از شیوع کمتری برخوردار است و با کمک کاربوتیپ کردن پیش‌آگهی آنها قابل پیش‌بینی است
لوسمی/ لنفوم پیش‌ساز سلول T	۱۵٪ لوسمی‌های حاد کودکان ۴۰٪ از لنفوم‌های کودکان	شبه لوسمی/ لنفوم لنفوبلاستی پیش‌ساز سلول B	TdT ⁺ T	در افراد مذکر نوجوان از شیوع بیشتری برخوردار است، اغلب شکل یک توده میان‌سینه‌ای همراه با جهش در NOTCH1 می‌باشد.
لنفوم لنفوسیتی با سلول‌های کوچک لوسمی لنفوسیتی مزمن	۴-۳٪ لنفوم بالغین، ۳۰٪ از تمام لوسمی‌ها	لنفوسیت‌های کوچک در حال استراحت همراه با تعداد متغیری از سلول‌های بزرگ فعال، درگیری منتشر غدد لنفاوی	سلول‌های B با شاخص سطحی CD5 ⁺	در بالغین مسن‌تر دیده می‌شوند، اغلب غدد لنفاوی، مغزاستخوان و طحال گرفتارند، خون محیطی اکثر بیماران درگیر است. سیر پیشروی آهسته‌ای دارند.
لنفوم فولیکولی	۴۰٪ از لنفوم‌های بالغین را تشکیل می‌دهند	لنفوسیت‌های «شکافدار» کوچک و متعدد همراه با سلول‌های بزرگ، طرح رشد اغلب به صورت ندولی (فولیکولی) می‌باشد	سلول B مرکز زایگر	در بالغین مسن دیده می‌شود، اغلب غدد لنفاوی، مغز استخوان، طحال درگیر می‌باشند، اغلب جابجایی 14:18 دارند t(14:18). سیری آهسته دارند.
لنفوم سلول MANTLE	۶٪ لنفوم بزرگسالان را تشکیل می‌دهد	لنفوسیت‌های کوچک تا متوسط و نامنظم همراه با طرح منتشر رشد	سلول‌های B با شاخص سطحی CD5 ⁺ ، توأم با بروز سیکلین D1	همراه با جابجایی 11:14 t(11:14) و قدرت تهاجمی متوسط
لنفوم خارجی گرهی ناحیه حاشیه‌ای MALT	حدود ۵٪ از لنفوم بزرگسالان را تشکیل می‌دهد	سلول‌های تومور اغلب در بین سلول‌های پوششی قرار گرفته و ایجاد ضایعات لنفو اپی‌تلیالی می‌کنند	سلول‌های B با شاخص سطحی CD5 ⁻ ، CD10 ⁻ همراه با ایمونوگلوبولین سطحی	همراه با آماس مزمن و خفیف
لنفوم منتشر با سلول‌های B بزرگ	۴۰-۵۰٪ لنفوم بالغین را شامل می‌شود	متغیر، شباهت به سلول‌های B بزرگ مرکز زایگر دارد، به طور منتشر رشد می‌کند.	سلول‌های B مرکز زایگر یا postgerminal	ناهمگون، اغلب در مناطق خارج گرهی دیده می‌شوند، مهاجم هستند.

ادامه جدول ۸-۱۲. ویژگی‌های لوسمی لنفاوی شایع، لنفوم‌های غیرهوچکینی و تومورهای پلاسماسل

شکل بالینی	شیوع	ویژگی‌های شاخص ریخت‌شناختی	ایمونوفنوتیپ	توضیحات
لنفوم بورکیت	کمتر از ۱٪ از لنفوم‌ها را در آمریکا تشکیل می‌دهد	لنفوسیت‌های گرد و اندازه‌های متوسط همراه با هستک‌های متعدد، طرح رشد منتشر همراه با سلول‌های آپتوزی و نمای «آسمان پرستاره»	سلول‌های B مرکز زایگر	همراه با t(8;14) و EBV (زیرمجموعه) و به شدت مهاجم
پلاسموسیتوم / میلوم پلاسماستیتی	شایع‌ترین نئوپلاسم لنفاوی در افراد مسن	صفات از پلاسماسل‌ها، گاهی توأم با هستک‌های واضح و انکلوزیون‌های حاوی ایمونوگلوبولین	سلول‌های B post germinal	CRAB (هیپرکلسمی، نارسایی کلیه، کم‌خونی، شکستگی‌های استخوانی)

پادتن‌های اختصاصی برای پادگن‌های سلول‌های B و T (شکل B-C ۱۲-۱۴) صورت می‌گیرد، می‌باشد. رنگ‌آمیزی‌های هیستوشیمی نیز بسیاری کمک‌کننده هستند. در این روش از رنگ‌آمیزی، لنفوبلاست‌ها در برابر میلوبلاست‌ها، میلوپراکسیداز منفی بوده و اغلب حاوی ذرات گلیکوژن PAS مثبت می‌باشند. یافته‌های خون محیطی بسیار متغیر می‌باشند. شمارش گویچه‌های سفید ممکن است بیش از یک صد هزار در میکرولیتر باشد و حال آنکه در نیمی از بیماران کمتر از ده هزار در میکرولیتر است. تعداد کمی از بیماران در خون محیطی فاقد لنفوبلاست هستند (لوسمی آلوسمی). تقریباً در تمام موارد کم‌خونی وجود دارد، تعداد پلاکت‌ها معمولاً کمتر از یکصد هزار در میکرولیتر می‌باشد. نوتروپنی از یافته‌های شایع دیگر محسوب می‌شود.

خصوصیات ژنتیکی. تقریباً حدود ۹۰٪ از بیماران مبتلا به ALL دارای تغییرات غیرتصادفی کاریوتیپی می‌باشند. شایع‌ترین تغییر در مورد تومورهای پیش‌ساز لنفوسیت B دوران کودکی، هیپر دیپلوئیدی (بیش از ۵۰ کروموزوم در هر سلول) و یک جابجایی میان کروموزوم‌های (12;21) که ژن‌های ETV6 و RUNX1 را گرفتار می‌سازد و منجر به ایجاد یک اتصال ژن

به‌وجود آید حداقل ۱۰ جهش لازم است. از این رو از دید ژنتیکی، ALL در مقایسه با تومورهای توپر، یک تومور ساده محسوب می‌شود.

ریخت‌شناختی

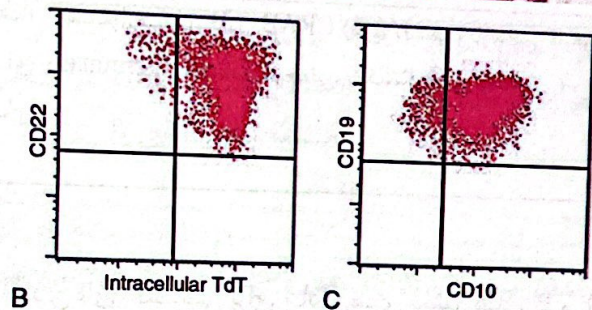
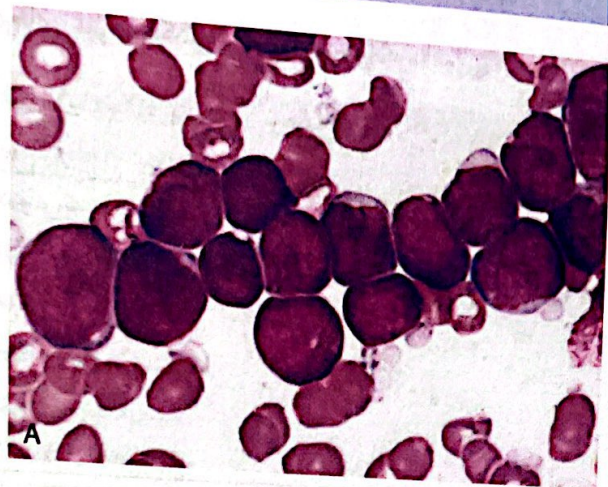
در لوسمی، مغز استخوان پرسلول و سرشار از لنفوبلاست بوده که جای عناصر عادی مغز استخوان را اشغال نموده است. در ۵۰ تا ۷۰٪ از ALLsهای پیش‌ساز T، توده‌های مدیاستینی به‌وجود می‌آید که به احتمال زیاد همراه با بزرگی غدد لنفاوی و بزرگی طحال می‌باشد. در هر دو مورد ALLs با منشاء پیش‌سازهای B و T، سلول‌های توموری دارای سیتوپلاسم بازوفیلی خفیفی بوده که دارای هسته‌هایی با کروماتین ظریف و خرد شده و هستک‌هایی کوچک (شکل A ۱۲-۱۴) می‌باشند. هر چقدر میزان میتوز زیادتر باشد، مشی تومور تهاجمی‌تر است. نمای ظاهری بلاست‌ها در ALLsهای با منشاء پیش‌سازهای T و B همانند هم می‌باشد و برای افتراق و جداسازی آنها از سایر زیر گروه‌های اصلی لوسمی حاد، لوسمی حاد میلوئیدی (درباره AML بعداً بحث می‌شود)، کافی نیست. به همین دلیل برای تشخیص‌های افتراقی اتکا بر انجام رنگ‌آمیزی‌هایی که از طریق کاربرد

ایمونوفنوتیپ. همان‌طور که اشاره شد، راه‌کارهای ایمونوفنوتیپی در شناخت زیرگروه‌های ALLs و افتراق آنها از AML کاربردهای زیادی دارند. یکی از آنزیم‌هایی که به‌طور اختصاصی در سلول‌های پیش‌ساز B و T بروز پیدا می‌کند، داکسی‌ترانسفراز انتهایی یا TdT می‌باشد که در بیش از ۹۵٪ از موارد دیده می‌شود. طبقه‌بندی ALL به زیرگروه‌های سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیت‌های B و T بر اساس رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی جهت شاخص‌های سطحی رده‌های سلولی، مثل CD19 برای لنفوسیت‌های پیش‌ساز B، و CD3 برای لنفوسیت‌های پیش‌ساز T صورت می‌گیرد.

نماهای بالینی. ALL یک بیماری مهاجم بوده و بسیاری از بیماران در طی چند هفته پس از آغاز بیماری علائم بیماری را نشان می‌دهند. در میان مهم‌ترین علائم و نشانگان می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- نشانگانی که در ارتباط با سرکوب عملکرد مغز استخوان می‌باشند، از جمله ضعف ناشی از کم‌خونی، تب ناشی از بروز عفونت‌های ثانویه به‌علت نوتروپنی، و خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی.
- اثرات توده‌ای ناشی از ارتشاح نئوپلاستیک، از جمله دردهای استخوانی ناشی از وسعت یافتن مغز استخوان و ارتشاح سلول‌های توموری در زیر پریوست، ادنوپاتی‌های لنفاوی عمومی، بزرگی کبد و طحال، و در ALL با منشأ سلول‌های پیش‌ساز T، عوارض به‌وجود آمده بر اثر تحت فشار قرار گرفتن رگ‌های بزرگ و راه‌های هوایی در ناحیه مدیاستن
- علائم دستگاه عصبی مرکزی ناشی از درگیری مننژ، نظیر سردرد، تهوع و فلج عصبی

علیرغم اینکه ALLs گروهی از بیماری‌های بسیار بدخیم را تشکیل می‌دهند، درمان ALL در کودکان یکی از بزرگ‌ترین موفقیت‌هایی است که در علم اونکولوژی وجود دارد. با شیمی‌درمانی تهاجمی، در حدود ۹۵٪ از کودکان مبتلا به ALL بیمارشان فروکش می‌کند و ۷۵ تا ۸۵٪ آنها بهبود پیدا می‌کنند. به هر حال بقیه موارد منجر به مرگ‌های سرطانی در کودکان می‌گردند. بالغین مبتلا فقط ۳۵ تا ۴۵٪ بهبود پیدا



شکل ۱۴-۱۲: نمایی از لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL). A- این تصویر لنفوبلاست‌های با کروماتین متراکم هسته‌ای، هستک کوچک و سیتوپلاسمی بدون دانه را نشان می‌دهد. B, C- نمایی از فلوسیتومتری تصویر A. سلول‌های توموری برای شاخص‌های CD19 و CD20 مثبت می‌باشند و CD10 (شاخصی که بر روی زیرگروهی از ALLs بارز گشته است) و TdT (نوعی DNA پلی‌مرز اختصاص یافته که بر روی سلول‌های پیش‌ساز B و T بروز پیدا کرده است).

رمزگذار برای یک عامل نسخه‌بردار نادرست می‌شود، و حال آنکه ۲۵٪ از مبتلایان به تومورهای پیش‌ساز لنفوسیت B بالغین، جابجایی را در ژن‌های ABL و BCR میان کروموزوم‌های (9:21) دارا می‌باشند. تومورهای سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیت T دارای بازآرایی‌های کروموزومی کاملاً متفاوتی می‌باشند و شامل جابجایی ژن‌های مکان‌های گیرنده لنفوسیت T و ژن‌های نسخه‌بردار به‌خصوص، از جمله جهش‌هایی که ژن‌های سرکوب‌گر تومور را غیرفعال می‌سازند، نظیر PTEN (که باعث افزایش پیام‌دهی می‌گردد) و CDKN2A که رمزگذار تنظیم منفی چرخه سلولی و تنظیم‌کننده مثبت P53 می‌باشند، می‌گردند.

تفاوتی که در آنها دیده می‌شود وسعت درگیری خون محیطی است. به‌طور قراردادی بیان می‌کنند که اگر تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی بیش از ۵۰۰۰ سلول در میکرولیتر باشد، بیمار مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن است که در بیشتر بیماران معیار تشخیصی CLL، که شایع‌ترین لوسمی بزرگسالان در جهان غرب محسوب می‌شود، می‌باشد. برعکس، لنفوم لنفوسیتی با سلول‌های کوچک تنها ۴٪ از لنفوم‌های غیرهوچکینی را شامل می‌شود. بنا به علل نامشخص شیوع CLL و SLL در ممالک آسیایی کمتر است.

بیماری‌زایی

CLL/SLL، توموری با رشد بسیار آهسته و کند می‌باشد که در آن افزایش بقای سلول‌های تومور مهم‌تر از تکثیر سلول‌های توموری می‌باشد. با قبول این نظر، سلول‌های CLL/SLL حاوی سطوح بالایی از BCL2 می‌باشند، پروتئینی که باعث مهار آپوپتوزیس می‌شود (بخش‌های ۱ و ۶). یک راهکار بروز بیش از حد BCL2 حذف کروموزومی می‌باشد که منجر به فقدان ژن‌های رمزگذار میکرو RNAهایی می‌گردند که باعث تنظیمات منفی BCL2 می‌شوند. به‌علاوه پیام‌هایی توسط ایمونوگلوبولین سطحی (که تحت عنوان گیرنده سلول B یا BCR نامیده می‌شوند) تولید می‌شوند که از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشند. پیام‌های BCR از طریق واسطه‌ای که تیروزین کیناز بروتون نامیده می‌شود (BTK) در نهایت منجر به بروز ژن‌هایی می‌گردند که بقاء سلول‌های CLL/SLL را پیش می‌برند.

CLL/SLL هم‌چنین باعث عدم تنظیم ایمنی مخصوصاً در سلول‌های B طبیعی می‌گردند. از طریق راهکارهای ناشناخته، تجمع سلول‌های CLL/SLL عملکرد سلول‌های B را سرکوب می‌نماید و اغلب منجر به هیپوگاماگلوبولینمیا می‌گردند. به‌طور متناقض، تخمیناً ۱۵٪ از بیماران دارای پادتن‌های خودی علیه گویچه‌های قرمز یا پلاکت‌های خودی باشند. این پادتن‌ها، توسط سلول‌های B غیربدخیم ساخته می‌شوند و همین امر نشان می‌دهد که سلول‌های CLL/SLL به نحوی تحمل ایمنی را مختل می‌سازند.

می‌کنند. عوامل گوناگونی که همراه با پیش‌آگهی بد بیماری می‌باشند عبارتند از: ۱) سن کمتر از ۲ سال، زیرا از نظر ژنتیکی این تومورها کاملاً متمایز بوده و اغلب توأم با جابجایی‌هایی که ژن MLL را گرفتار می‌سازند، می‌باشند. ۲) بروز بیماری در بالغین جوان یا بزرگسالان؛ و ۳) تعداد بلاست‌ها بیش از یکصد هزار در خون محیطی.

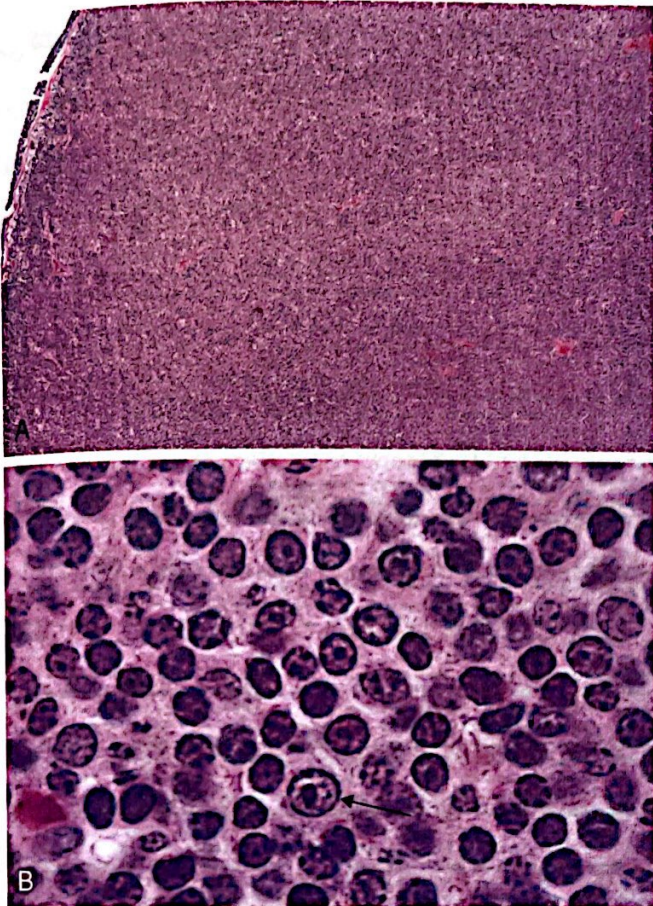
شاخص‌های پیش‌آگهی خوب عبارتند از ۱) سن بین ۲ تا ۱۰ سال؛ ۲) تعداد کم سلول‌های سفید، و ۳) هیپریدیولیدی. به‌دنبال باقی ماندن بیماری پس از درمان، در هر دو مورد ALLs با سلول‌های پیش‌ساز B و T، بررسی‌های مولکولی، راهکار درمانی مناسبی به جهت نتایج بدی که به دنبال درمان گرفته شده، محسوب می‌شود.

اگرچه بیشتر انحرافات کروموزومی در ALL، عملکرد عوامل نسخه‌برداری را تغییر می‌دهند، جابجایی کروموزوم‌های 21,9، یک ژن اتصال‌ی رمزگذاری را ایجاد می‌کنند که باعث به‌وجود آمدن تیروزین کیناز فعال BCR-ABL می‌گردد (بعداً در مبحث لوسمی میلوئید مزمن شرح داده می‌شود). درمان بیمارانی که مبتلا به ALL بوده و دارای جابجایی کروموزومی 21,9 می‌باشند به‌وسیله عمل مهارکننده کیناز BCR-ABL توأم با شیمی‌درمانی‌های رایج، نتایج بسیار خوبی را در بهبود هر دو گروه از بیماران کودک و بالغ به همراه داشته است. آزمایشات برای شناسایی سایر جهش‌های هدفمند تیروزین کینازها در ALLs فاقد BCR-ABL، در حال تکمیل است. چشم‌انداز سایر افراد بزرگسال مبتلا به ALL با احتیاط همراه است زیرا بیماری‌زایی مولکولی در افراد بالغ و کودکان تفاوت وجود دارد، و نیز افراد بزرگسال مسن قادر به تحمل شیمی‌درمانی که در کودکان صورت می‌گیرد نمی‌باشند.

لوسمی لنفوسیتی مزمن/ لنفوم لنفوسیتی با سلول‌های کوچک

لوسمی لنفوسیتی مزمن یا CLL، و لنفوم لنفوسیتی با سلول‌های کوچک یا SLL، بسیاری بهم شباهت دارند و تنها

ریخت شناختی



شکل ۱۵-۱۲. لنفوم لنفوسیتی با سلول های کوچک / لوسمی لنفوسیتی مزمن در غده لنفاوی. A: تصویری با درشت نمایی اندک که در آن از بین رفتن طرح فولیکولی را نشان می دهد. B: در بزرگ نمایی بیشتر اکثر سلول های توموری دارای نمای لنفوسیت های کوچک و گرد می باشند. یک «پرولنفوسیت» که یک سلولی بزرگ تر با هستک مرکزی می باشد (پیکان) در تصویر دیده می شود.

نماهای بالینی. در اغلب موارد، زمانی که SLL / CLL تشخیص داده می شوند، بدون علامت هستند. شایع ترین علامتی که دارند غیراختصاصی است و شامل خستگی، کاهش وزن و بی اشتهایی می باشد. در ۵۰ تا ۶۰ درصد از بیماران، بزرگی غدد لنفاوی به طور منتشر و نیز بزرگی کبد و طحال دیده می شود. آزمایش خون محیطی افزایش اندکی را در گویچه های سفید (در SLL) و یا به بیش از ۲۰۰ هزار سلول در میکرولیتر، نشان می دهد. در نزد بیش از ۵۰٪ از بیماران، هیپوگاماگلوبولینمی دیده می شود که آن هم معمولاً در اواخر بیماری به وجود می آید و عاملی جهت ابتلا به عفونت های میکروبی، به حساب می آید. کم خونی از نوع ایمونوهمولیتیک و ترومبوسیتوپنی به ندرت دیده می شوند. سیر بیماری و پیش آگهی آن، بسیار متغیر است و

غدد لنفاوی مبتلا دارای صفحاتی از لنفوسیت های کوچک و کانون های پراکنده و نامشخص از لنفوسیت های بزرگتر که فعالانه تقسیم می شوند، به گونه ای منتشر، می باشند (شکل A ۱۵-۱۲). بیشتر سلول ها را لنفوسیت های کوچک و در حالت استراحت تشکیل می دهند که دارای هسته هایی گرد و پررنگ و سیتوپلاسمی اندک می باشند (شکل B ۱۵-۱۲). کانون هایی که به طور فعال دارای میتوز هستند مراکز تکثیر نامیده می شوند که وجود این مراکز یک وجه تشخیصی مهم برای SLL / CLL محسوب می شود. علاوه بر غده های لنفاوی، مغزاستخوان، طحال و کبد نیز تقریباً در تمام موارد گرفتار می باشند. در اغلب بیماران لنفوسیتوز مطلق دیده می شود که اجتماعی از لنفوسیت های کوچک و ظاهراً بالغ را نشان می دهند. سلول های توموری، در جریان تهیه گسترده جهت بررسی سلولی، به علت شکستگی که در آنها وجود دارد، تخریب می گردند و نمایی له شده (Smudge) به خود می گیرند. هم چنین در گسترده های تهیه شده از خون، لنفوسیت های بزرگ تر و فعال تری نیز دیده می شوند.

نماهای ایمونوفنوتیپی و ژنتیکی. SLL / CLL یک

نئوپلاسم سلول های B بالغ می باشد که شاخص سطحی اصلی لنفوسیت های B، CD20 و همچنین ایمونوگلوبولین های سطحی را بروز می دهند.

زمانی که لنفوسیت های B حالت توموری به خود می گیرند، شاخص سطحی CD5 را بارز می سازند، زیرا در میان لنفوم های B، CD5 تنها در SLL / CLL و لنفوم MANTLE (که بعداً راجع به آن بحث می شود) بارز می شود. تقریباً ۵۰٪ از تومورهای SLL/CLL، دارای ناهنجاری های کاریوتیپی می باشند که از شایع ترین آنها می توان به تریزومی ۱۲ و حذف شدگی هایی که پروتئین های کروموزوم های ۱۱، ۱۳ و ۱۷ را گرفتار می سازند. برخلاف سایر نئوپلاسم های لنفوسیت های B، جابجایی کروموزومی به ندرت دیده می شود.

عملکرد می‌شود را شناسایی کرده‌اند که بیانگر این مسئله است که تغییرات اپی‌ژنتیک نیز در پیدایش این تومورها نقش دارند.

ریخت‌شناختی

غدد لنفاوی به علت تکثیر سلول‌ها، به‌طور مشخصی نمایی ندولی دارند (شکل A ۱۶-۱۲). اکثر سلول‌های غالب که سستروسیت نامیده می‌شوند مختصری بزرگتر از لنفوسیت‌های درحال استراحت می‌باشند. حدود هسته «شکاف‌دار» و زاویه‌دار بوده که به صورت تا خوردگی به سمت داخل هسته و به گونه‌ای خطی دیده می‌شوند. (شکل B ۱۶-۱۲ را مشاهده کنید). کروماتین هسته متراکم و خشن بوده و هستک‌هایی نامشخص دارند. این سستروسیت‌ها با تعدادی از سلول‌های بزرگ‌تر که سستروبلاست‌ها نامیده می‌شوند و دارای کروماتینی وزیکولر، هستک‌های متعدد و سیتوپلاسمی متوسط می‌باشند، مخلوط گردیده‌اند. در اکثر تومورها، این سستروبلاست‌ها از اقلیت برخوردار می‌باشند، میتوز چندان شایع نیست و سلول‌های منفرد آپوپتوزی دیده نمی‌شوند. این یافته‌ها در افتراق لنفوم‌های فولیکولی از هیپرپلازی فولیکولی که در آنها میتوز و سلول‌های آپوپتوزی فراوانی دیده می‌شود، کمک‌کننده می‌باشند. در برخی از موارد، سلول‌های بزرگ، به‌طور غیرمعمول ارجحیت سلول‌ها را تشکیل می‌دهند و در این صورت، طرح بافت‌شناختی، از نظر بالینی حالتی تهاجمی‌تر به‌خود می‌گیرد.

ویژگی‌های ایمونوفنوتیپی. سلول‌های توموری شاخص‌های سطحی اصلی سلول‌های B، نظیر CD20 و شاخص‌های سطحی سلول‌های B مرکز زایگر نظیر CD10 و BCL6 را بارز می‌سازند. توجه داشته باشید که BCL6 یک عامل نسخه‌بردار است که برای تولید سلول‌های B مرکز زایگر مورد نیاز است.

نماهای بالینی. این تومور، بیشتر در افراد مسن بالاتر از ۵۰ سال دیده می‌شود و بروز آن در زنان و مردان مساوی است. اغلب با بزرگی غدد لنفاوی بدون درد و منتشر بروز می‌کنند. اما تقریباً در ۸۰٪ موارد، به هنگام تشخیص بیماری، مغزاستخوان گرفتار است. اگرچه بیماری دوره‌ای

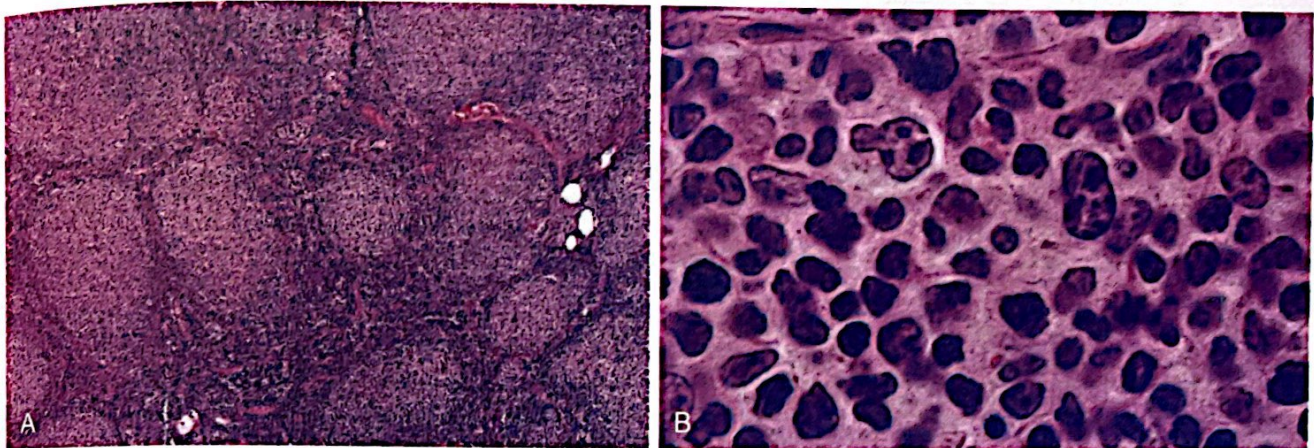
بستگی به مرحله و یافته‌های ژنتیکی بیماری دارد. به عنوان مثال وجود ناهنجاری در TP53 که یک ژن سرکوب‌گر تومور می‌باشد، در ۳۰٪ از موارد با یک بقاء عمر ۱۰ ساله همراه می‌باشد، در حالی که وجود ناهنجاری در کروموزوم 13q توأم با بقاء عمری است که تفاوت قابل توجهی با جمعیت عموم مردم ندارد. بینش و آگاهی در بیماری‌زایی مولکولی CLL/SLL منجر به توسعه و گسترش داروهایی جدید و مؤثر شده است که به اشکال مختلف باعث مهار پیام‌دهی BCR (برای مثال جهت هدف‌گیری BTK) و یا عملکرد BCL2 می‌گردند. با این حال ممکن است درمان از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خونساز برای بیمارانی که درمان‌های رایج در مورد آنها مؤثر واقع نمی‌گردد صورت گیرد. بخش کوچکی از تومورها به تومورهای مهاجم‌تری تبدیل می‌گردند که شباهت به لنفوم‌های منتشر با سلول‌های B بزرگ دارند (دگرگونی ریشتر) که پس از چنین تبدیلی، متوسط بقاء عمر کمتر از یک سال خواهد بود.

لنفوم فولیکولی

لنفوم‌های فولیکولی تومورهای نسبتاً شایعی هستند که در ایالات متحده حدود ۴۰٪ از لنفوم‌های غیرهوچکینی را تشکیل می‌دهند. مشابه SLL / CLL، در کشورهای آسیایی، شیوع این تومور بسیار پایین است.

بیماری‌زایی

در بیش از ۸۵٪ لنفوم‌های فولیکولر نوعی جابجایی درمیان کروموزوم‌های ۱۴ و ۱۸ دیده می‌شود (۱۸؛ ۱۴) که بر اساس آن ژن BCL2 را که بر روی کروموزوم ۱۸ قرار دارد به ناحیه IgH بر روی کروموزوم ۱۴ متصل می‌سازد. چنین بازآرایی کروموزومی منجر به بروز بیش از حد و نامتناسب پروتئین BCL2 که شما آن را به عنوان یک مهارکننده مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شناسید می‌شود و باعث بقاء سلول می‌گردد (بخش‌های ۱ و ۴)، به‌علاوه در یک سوم از موارد، تعیین توالی کل ژنوم لنفوم فولیکولی، در چندین ژن رمزگذار پروتئین‌های تغییردهنده هیستون، جهش‌هایی که منجر به از دست رفتن



شکل ۱۶-۱۲. لنفوم فولیکولی غدد لنفاوی. A: اجتماعات ندولی سلول‌های توموری در سراسر غدد لنفاوی دیده می‌شوند. B: با بزرگ‌نمایی بیشتر، سلول‌های لنفوئیدی کوچک توموری دارای کروماتینی متراکم و حدود هسته‌ای نامنظم یا شکافدار «ستروسیت»، مخلوط با تعدادی از سلول‌های بزرگ‌تر که دارای هستک نیز می‌باشند «ستروپلاست» مشاهده می‌گردند.

بیماری‌زایی

تقریباً در تمام تومورها جابجایی کروموزومی (14;11) دیده می‌شود که باعث اتصال ژن سیکلین D1 به محل IgH می‌شود. این جابجایی باعث افزایش بروز سیکلین D1 گردیده که اگر به یاد آورید افزایش بروز سیکلین D1 موجب پیشرفت تقسیم سلولی از مرحله G1 به مرحله S می‌گردد (بخش ۶).

طولانی دارد (متوسط بقاء عمر تخمیناً ۱۰ سال می‌باشد) با این حال لنفوم فولیکولی قابل درمان نیست، چنین حالتی در اکثر بدخیمی‌های لنفاوی که دارای سیر کند می‌باشند، دیده می‌شود. برای بیمارانی که دارای ضایعات وسیع و علامت‌داری هستند، از داروهای سیتوتوکسیک و نیز از داروی ریتوکسی‌ماب که نوعی پادتن ضد CD20 می‌باشد استفاده می‌نمایند. استفاده از مهارکننده‌های BTK و BCL2 در این بیماران به‌طور فعالانه‌ای کاربرد دارند و در آزمایشات بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. در حدود ۳۰ تا ۴۰٪ از بیمارانی که دچار لنفوم فولیکولی هستند، به طرف لنفوم منتشر با سلول‌های B بزرگ پیشرفت می‌کنند. این پدیده یک واقعه شومی به حساب می‌آید، زیرا تومورهایی که به این شکل به لنفوم‌های منتشر سلول‌های B بزرگ تبدیل می‌شوند کمتر از لنفوم‌های منتشر سلول‌های B بزرگ اولیه، به درمان پاسخ می‌دهند.

ریخت‌شناختی

لنفوم‌های با سلول ماتل، غدد لنفاوی را اغلب به‌طور منتشر و یا با طرح ندولی محوی گرفتار می‌سازند. مراکز زایگر دیده نمی‌شوند و این نمائی است که به افتراق لنفوم با سلول ماتل از CLL/SLL کمک می‌کند. سلول‌های توموری مختلف از لنفوسیت‌های B طبیعی بزرگ‌تر می‌باشند، هسته‌هایی نامنظم، هستک‌هایی نامشخص و سیتوپلاسم کمی دارند. در مواردی نادر، سلول‌ها بزرگ و تا حد زیادی از نظر ریخت‌شناختی شباهت به لنفوبلاست پیدا می‌کنند. در اکثر موارد مغزاستخوان گرفتار است و در حدود ۲۰٪ از موارد، خون محیطی نیز گرفتار می‌باشد. در برخی از موارد، این تومور در دستگاه گوارش به شکل ندول‌های زیر مخاطی چند کانونی، که در ظاهر شباهت زیادی به پولیپ دارند (پولیپوز لنفوماتوئید) تظاهر می‌کنند.

لنفوم‌های سلول‌های Mantle

این نوع لنفوم‌ها، از سلول‌های لنفوسیت B، مشابه سلول‌های B اجدادی خود که در ناحیه محیطی مراکز زایگر قرار گرفته‌اند منشأ می‌گیرند. تقریباً ۴٪ از لنفوم‌های غیرهوچکینی را تشکیل می‌دهند و در اکثر موارد مردان بالاتر از سن ۵۰ سال را گرفتار می‌سازند.

براساس این مشاهدات، چنین فرض شده که شروع بیماری از طریق یک واکنش ایمنی پلی کلونال ایجاد می‌شود که به وسیله جهش‌های ابتدایی ناشناخته صورت می‌گیرد، ظهور سلول B بستگی به سلول‌های T کمکی تحریک شده جهت ایجاد پیام‌هایی که برای رشد و بقا سلول لازم است، دارد. در این مرحله پادگن مسؤل ایجاد تومور به وجود می‌آید. با تکامل بیشتر سلول‌های توموری بزرگتر و خودمختار به وجود می‌آیند که ممکن است به نقاط دور دست گسترش یابند. شاهد این انتقال پلی کلونال به مونوکلونال در طی شکل‌گیری لنفوم، بیماری‌زائی لنفوم‌های ناشی از EBV می‌باشد (در بخش ۶ بحث شد).

ریخت‌شناختی

نسل سلول‌های B مشخصاً در پوشش بافت‌های گرفتار ارتشاح پیدا کرده است، اغلب به صورت اجتماعات کوچکی که ضایعات لنفوبی‌تالیال نامیده می‌شوند، تجمع پیدا کرده‌اند. در برخی از تومورها، سلول‌های توموری دارای سیتوپلاسم فراوانی بوده، یا اینکه نمای پلاسما سل را پیدا می‌کنند، نماهایی که ویژه بوده اما پاتوگنومونیک نیستند.

از نظر فنوتیپی، تومور از نوع سلول‌های B بالغ بوده که شاخص سطحی CD20 را دارا می‌باشد و معمولاً ایمونوگلوبولین سطحی از نوع IgM را بارز می‌سازند.

نماهای بالینی. این تومورها اغلب به صورت بزرگی غده بزاقی، تیروئید و یا حلقه چشم ظاهر شده، یا به طور تصادفی در گاستریت‌هایی که بر اثر هلیکوباکتر پیلوری به وجود آمده است، و یا در جریان یک تصویربرداری، کشف می‌گردند. زمانی که موضعی باشند، اغلب با برداشت ساده جراحی و به دنبال آن رادیوتراپی، بیمار درمان می‌گردد.

لنفوم‌های منتشر با سلول‌های B بزرگ

لنفوم منتشر با سلول‌های B بزرگ، از شایع‌ترین اشکال لنفوم‌های بزرگسالان بوده و تقریباً مسئول ۳۵٪ از لنفوم‌های غیرهوچکینی

ویژگی‌های ایمونوفنوتیپی و ژنتیکی. سلول‌های توموری معمولاً IgM و IgD سطحی، پادگن‌های اصلی سلول B یعنی و CD20 و همچنین CD5 را بارز می‌نمایند. این لنفوم را می‌توان بر اساس عدم وجود مراکز زایگر و همچنین حضور پروتئین سیکلین D1، از CLL / SLL افتراق داد.

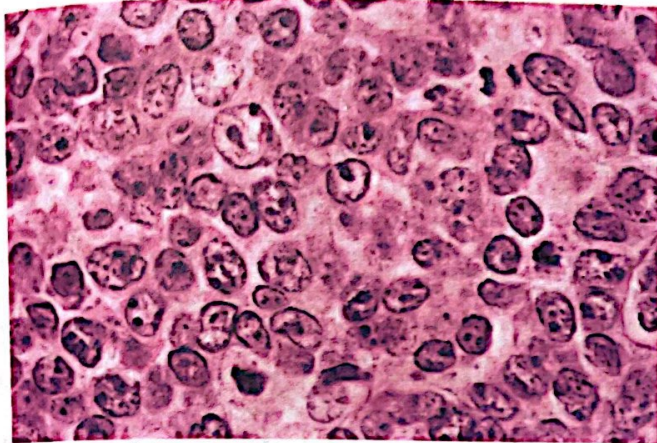
نماهای بالینی. اغلب بیماران مبتلا، با ضعف و بزرگی غدد لنفاوی به پزشک مراجعه می‌نمایند و ضمن بررسی‌ها متوجه می‌گردند که بیماری منتشر می‌تواند با درگیری مغزاستخوان، طحال، کبد و در اغلب موارد دستگاه گوارش، وجود دارد. این تومور مهاجم و غیرقابل درمان می‌باشند و میانگین بقا عمر آنها پس از تشخیص حدود ۴ تا ۶ سال است. همانند سلول‌های CLL/SLL، بقا سلول‌های مانتل وابسته به پیام‌های تولید شده از طریق BTK می‌باشد، و این امید وجود دارد که با استفاده از مهارکننده‌های BTK که اخیراً در دسترس قرار گرفته‌اند، از نظر بالینی نتایج خوبی را به همراه داشته باشد.

لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج گرهی

این تومور نادر سلول B، معمولاً به طور شایع در سلول‌های بافت‌های پوششی نظیر معده، غدد بزاقی، روده‌های کوچک و بزرگ، ریه‌ها، حلقه چشم و پستان ایجاد می‌شود.

بیماری‌زایی

لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج گرهی نمونه‌ای از سرطان می‌باشد که از درون آماس مزمن پایدار برمی‌خیزد. این تومور تمایل دارد از درون بافت‌هایی که مبتلا به آماس مزمن شده‌اند به وجود آیند که سرآغاز این فرآیند احتمالات خودایمنی (نظیر آنچه را که در غدد بزاقی در سندرم شوگرن دیده می‌شود)، یا از محل‌هایی که دچار عفونت‌های مزمن گردیده‌اند (نظیر گاستریت‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری) می‌باشد. در مورد گاستریت‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری باید گفت که لنفوم ناحیه حاشیه‌ای اغلب با از بین بردن هلیکوباکتر پیلوری با درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، فروکش می‌نماید، زیرا رشد و بقا سلول‌های توموری وابسته به سیتوکین‌های آماسی ترشح شده توسط هلیکوباکتر از طریق سلول‌های T اختصاصی می‌باشد.



شکل ۱۷-۱۲. نمائی میکروسکوپی از لنفوم منتشر از نوع سلول‌های B بزرگ- در یک غده لنفاوی. سلول‌های تومور دارای هسته بزرگ همراه با کروماتین پخش و هستک برجسته می‌باشند.

بروز می‌دهند، سایر پادگن‌های سطحی مثل CD10 و BCL2 متغیر می‌باشند.

زیرگروه‌های اختصاصی. در گروه لنفوم‌های سلول B بزرگ، زیرگروه‌های آسیب‌شناختی متعددی وجود دارند که از نظر بالینی اهمیت دارند.

- لنفوم منتشر سلول B بزرگ همراه با ویروس EB که در زمینه سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)، سرکوب ایمنی ناشی از عملکردهای درمانی (مثلاً بکارگیری داروهای سرکوب‌کننده ایمنی در گیرندگان پیوند)، و افراد سالخورده، به وجود می‌آید. در مواردی که این تومور پس از پیوند عضو به‌وجود می‌آید، اغلب به‌عنوان تکثیرهای چند دودمانی سلول B مشتق از EBV شروع می‌شوند، که در صورتی که عملکرد دستگاه ایمنی مجدداً فعال گردد، این تومورها پسرفت می‌نمایند.

- ویروس تبخال سارکوم کاپوزی (KSHV) که به آن ویروس تبخال انسانی نوع ۸ (HHV-8) هم می‌گویند، نوع نادری از تومورها را تحت عنوان لنفوم افیوژن اولیه را در حفره‌های جنب، پریکارد و یا حفره صفاقی، ایجاد می‌کند. سلول‌های تومور به KSHV آلوده می‌باشند که پروتئین‌های مشابه چندین پروتئین تومورزای شناخته شده از جمله سیکلین D1 را رمزگذاری می‌کنند همانند لنفوم‌های وابسته به EBV. اکثر بیماران دچار سرکوب ایمنی می‌باشند.

در بزرگسالان، می‌باشد. این لنفوم دارای چندین زیرگروه می‌باشد که همگی دارای رفتار تهاجمی یکسانی می‌باشند.

بیماری‌زایی

در یک سوم از لنفوم‌های منتشر با سلول‌های B بزرگ، بازآرایی ژن BCL6 که بر روی جایگاه 3q27 قرار دارد، دیده می‌شود، و حتی درصد بیشتری از این تومورها دارای جهش‌های نقطه‌ای فعال‌کننده، در پیش برنده‌های BCL6، می‌باشند. در هر حال، نتیجه، افزایش سطح پروتئین BCL6، که یک تنظیم‌کننده نسخه‌برداری مهم بروزژن در سلول‌های B مرکز زایگر می‌باشد، است. در ۳۰٪ دیگر از تومورها، جابجایی میان کروموزوم‌های ۱۴ و ۱۸، که ژن BCL2 را درگیر می‌نماید و منجر به بروز بیش از حد پروتئین BCL2 می‌شود، دیده می‌شود. برخی از این تومورها، ممکن است، گویای لنفوم فولیکولی «تغییر شکل یافته» باشند. باقی تومورها جهش‌های گوناگون دیگری مانند جابجایی‌هایی که ژن MYC را درگیر می‌سازند را نشان می‌دهند.

ریخت‌شناختی

سلول‌های توموری B بزرگ می‌باشند (سه تا چهار برابر لنفوسیت‌های B در حال استراحت)، و دارای اشکال مختلفی هستند. بسیاری از سلول‌های توموری دارای هسته‌هایی با حدود گرد یا بیضی بوده، کروماتینی پخش و چندین هستک مشخص و مقدار متوسطی سیتوپلاسم رنگ پریده، دارند که ارجحیت غالب سلول‌ها را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۷-۱۲). در سایر تومورها، سلول‌ها دارای هسته‌هایی گرد تا چندلویی و وزیکولر می‌باشند، دارای یک تا دو هستک برجسته مرکزی و سیتوپلاسم زیاد رنگ پریده یا مختصر بازوفیل می‌باشند. گاهی، سلول‌های توموری بسیار آنپلازیک بوده و متشکل از سلول‌های غول‌آسا، شبیه سلول‌های رید- اشتبرگ که سلول بدخیم لنفوم هوچکین می‌باشد، هستند.

ویژگی‌های ایمونوفنوتیپی. این تومورها پادگن سلول B مثل CD20 را بارز می‌سازند. بسیاری از آنها IgM و یا IgG را

بیماری‌زایی

لنفوم بورکیت به شدت با جابجایی‌هایی که ژن MYC را که بر روی کروموزوم شماره ۸ قرار دارد، درگیر نموده است همراه است که منجر به بروز بیش از حد عامل انتقال MYC می‌گردد. همانگونه که در بخش ۶ بدان اشاره شد، MYC یک تنظیم‌کننده اصلی سوخت و ساز واریورگ می‌باشد (گلیکولیز هوازی)، یک شاه علامت سرطان که با رشد سریع سلول همراه است. در ارتباط با همین همراهی است که گفته می‌شود لنفوم بورکیت یکی از تومورها در انسان است که سریع‌ترین رشد را دارا می‌باشد. اغلب این جابجایی با اتصال myc به ژن IgH که بر روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارد صورت می‌گیرد. در برخی موارد جابجایی مختلف دیگری مثل اتصال به محل زنجیره سبک کاپا (K) بر روی کروموزوم شماره ۲، و محل زنجیره سبک لاما (λ) بر روی کروموزوم شماره ۲۲، صورت می‌گیرد. جابجایی به هر صورتی که انجام شود نتیجه آن، یعنی اختلال در تنظیم و بروز بیش از حد پروتئین myc مثل هم می‌باشد. در بخش‌های قبلی (بخش ۵) در مورد نقش myc در ارتباط با تغییر شکل، بحث شده است. در اکثر موارد بومی و ۲۰٪ از موارد تک‌گیر، سلول‌های توموری به گونه‌ای نهفته آلوده به ویروس اپشتاین-بار می‌باشند، یک ارتباطی که در بخش ۶ بدان اشاره شد.

ریخت‌شناختی

اکثر سلول‌های توموری اندازه‌ای متوسط دارند و معمولاً دارای هسته‌هایی گرد یا بیضی که حاوی دو تا پنج هستک مشخص می‌باشند، هستند (شکل ۱۸-۱۲). میزان متوسطی سیتوپلاسم به رنگ بازوفیل یا آمفوفیل که دارای حباب‌هایی سرشار از مواد لیپیدی هستند (و ویژگی این حباب‌ها این است که تنها در گسترده‌ها دیده می‌شوند)، می‌باشند. تکثیر زیاد سلول‌های توموری و نیز وجود سلول‌های آپوپتوزی، باعث حضور درشتخوارهای بافتی فراوان در این تومورها شده که اغلب این درشتخوارها حاوی بقایای بلعیده شده هسته‌های خراب شده می‌باشند. از آنجا که این درشتخوارهای طبیعی و خوش‌خیم به وسیله هاله روشنی احاطه گردیده‌اند، نمای بافت‌شناختی شباهت به «آسمان پرستاره» را پیدا کرده است.

● لنفوم با سلول B بزرگ میان سینه که در اغلب موارد زنان جوان را گرفتار می‌سازد، تمایل زیادی به گسترش به احشاء شکمی و دستگاه عصبی مرکزی را دارا می‌باشد.

نماهای بالینی. اگر چه متوسط سن بروز این بیماری حدود ۶۰ سالگی می‌باشد، اما لنفوم‌های منتشر با سلول B بزرگ در هر سنی می‌تواند، بروز نمایند. در حدود ۱۵٪ از لنفوم‌های کودکان را تشکیل می‌دهند. بیماران، در اغلب موارد، یک توده با رشد سریع را که در بیشتر موارد دارای علامت می‌باشد، در یک یا چند ناحیه، ایجاد می‌کنند. علائم خارج گرهی بسیار شایع است. با اینکه دستگاه گوارش شایع‌ترین محل خارج گرهی را نشان می‌دهند، اما در هر عضوی یا بافتی تومور می‌تواند به صورت اولیه بروز نماید. برخلاف آن دسته از لنفوم‌هایی که دارای سیری کند می‌باشند (مثلاً لنفوم فولیکولی)، در زمان تشخیص درگیری کبد، طحال و مغزاستخوان، چندان شایع نیست.

در صورتی که اقدامات درمانی صورت نگیرد، لنفوم‌های منتشر با سلول‌های B بزرگ، بسیار مهاجم و به سرعت کشنده می‌باشند. شیمی‌درمانی ترکیبی شدید و نیز درمان ایمنی برضد CD20، در ۶۰ تا ۸۰ درصد از بیماران بهبودی تقریباً کاملی را به وجود می‌آورند که در حدود ۵۰٪ از این بیماران به نظر می‌رسند که بهبودی کامل یافته‌اند. برای آن دسته از مبتلایان که چندان خوش‌شانس نیستند، سایر درمان‌های تهاجمی (مثلاً شیمی‌درمانی با مقادیر دارویی بالا و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز) می‌توانند کمک‌کننده باشند.

لنفوم بورکیت

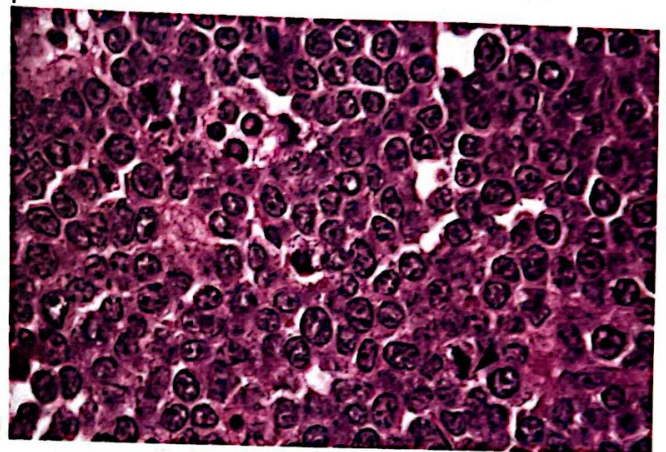
این لنفوم در بخش‌هایی از قاره آفریقا به‌طور بومی دیده می‌شود و در سایر مناطق جغرافیایی از جمله ایالات متحده به صورت پراکنده مشاهده می‌گردد. از نقطه نظر بافت‌شناختی، اشکال آفریقایی و بومی، با اشکال غیر بومی تفاوتی ندارند و مثل هم می‌باشند، اگرچه از نظر بالینی و ویروس‌شناختی تفاوت‌هایی میان آنها دیده می‌شود.

می‌باشند که عملاً همیشه یک نوع ایمونوگلوبولین تک دودمانی، یا بخش‌هایی از ایمونوگلوبولین را که به عنوان شاخص‌های تومور محسوب می‌گردد، را ترشح می‌کنند که اغلب نتایج آسیب‌رسانی را دربردارند. در مجموع، نئوپلاسم‌های پلاسماسل و اختلالات مرتبط با آنها حدود ۱۵٪ از مرگ‌ومیرهای ناشی از نئوپلاسم‌های لنفوئیدی را تشکیل می‌دهند. شایع‌ترین و مرگ‌آورترین این نئوپلاسم‌ها میلوم متعدد می‌باشد که سالانه حدود ۱۵ هزار مورد جدید در ایالات متحده دیده می‌شود. یک ایمونوگلوبولین تک دودمانی که در خون شناخته شده و تحت عنوان پروتئین M نامیده می‌شود، اشاره به وجود میلوم دارد. از آنجا که تعداد پروتئین‌های M دارای وزن مولکولی ۱۶۰ هزار یا بالاتر می‌باشند، آنها را درون مایع پلازما و خارج سلولی می‌توان مشاهده کرد و بدون اینکه آسیب گلوبومرولی وجود داشته باشد از راه ادرار دفع می‌گردند. به هر حال، نئوپلاسم‌های پلاسماسل اغلب به مقدار زیادی ایمونوگلوبولین با زنجیره سبک را همراه با ایمونوگلوبولین کامل، می‌سازند. در موارد غیرمعمول، تومورها ممکن است فقط زنجیره سبک تولید نمایند که با آزمایشات بسیار حساس در خون و ادرار تشخیص داده می‌شوند.

اصطلاحاتی که برای توصیف ایمونوگلوبولین‌های شکمی در ارتباط با نئوپلاسم‌های پلاسماسل مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل موارد زیر است: گاماپاتی تک دودمانی، دیس‌پروتئینما و پاراپروتئینما. این پروتئین‌های غیرطبیعی همراه با موارد بالینی و آسیب‌شناختی مختلفی می‌باشند.

- میلوم متعدد (میلوم پلاسماسل)، مهم‌ترین نئوپلاسم پلاسماسل می‌باشد، معمولاً به صورت توده‌های توموری پراکنده در سراسر دستگاه استخوان‌بندی تظاهر می‌کند. پلازما سیتوم منفرد نوع نادری می‌باشد که به صورت توده منفردی در استخوان یا بافت نرم دیده می‌شود. میلوم Smoldering نوع غیرشایع دیگری است که به صورت کمبود علائم ولی بالا بودن ماده M بروز می‌کند.

- گاماپاتی تک دودمانی با اهمیت نامشخص (MGUS) در مورد بیمارانی مطرح می‌گردد که فاقد علائم بالینی بوده ولی به مقدار اندک یا متوسطی در خونشان ماده M وجود دارد.



شکل ۱۸-۱۲. نمایی از لنفوم بورکست در یک غده لنفاوی. سلول‌های توموری و هسته‌های آنها تقریباً یک دست بوده و ظاهر مشابهی دارند. به فعالیت‌های میتوزی فراوان (سریکان‌ها) و هستک‌های برجسته آنها توجه کنید به نمای «آسمان پرستاره» که به علت حضور درشتخوارهای طبیعی که کمرنگ بوده و به‌طور پراکنده دیده می‌شوند، توجه کنید.

خصوصیات ایمونوفنوتیپی. سلول‌های توموری IgM سطحی و نیز شاخص‌های سطحی اصلی لنفوسیت‌های B مثل CD20 و همچنین شاخص‌های سطحی لنفوسیت‌های B مرکز زایگر مثل CD10 و BCL6 را بارز می‌سازند.

نماهای بالینی. هر دو شکل بومی و غیربومی لنفوم بورکیت، بیشتر کودکان و جوانان را مبتلا می‌سازند. در ایالات متحده، لنفوم بورکیت تقریباً ۳۰٪ از لنفوم‌های غیرهوچکینی را در کودکان تشکیل می‌دهند. در اغلب موارد، تومور از ساختمان‌های خارج غده لنفاوی شروع می‌شوند. در اغلب موارد نوع بومی تومور، به صورت توده‌هایی در آرواره‌های فوقانی یا تحتانی ظاهر می‌شوند و حال آنکه در آمریکای شمالی به صورت تومورهای شکمی که بیانگر درگیری روده، خلف صفاق و تخمدان‌ها می‌باشند، بروز می‌نمایند. در برخی اوقات نمای لوسمی پیدا می‌کند و باید آن را از ALL افتراق داد زیرا درمان‌ها آنها کاملاً از یکدیگر متفاوت است. لنفوم بورکیت بسیار مهاجم می‌باشد ولی با شیمی‌درمانی شدید بسیاری از بیماران بهبود یافته‌اند.

نئوپلاسم‌های پلاسماسل و حالات مرتبط با آن

این نوع از تکثیر سلول‌های B حاوی پلاسماسل‌های نئوپلاستیکی

پروتئین‌های بنس - جونز می‌گویند (آزمونی که برای تشخیص پروتئین‌های سبک ادرار صورت می‌گیرد تحت عنوان آزمون بنس - جونز نامیده می‌شود = مترجم)

در بسیاری از موارد پلاسما سل‌های بدخیم به‌طور شایع هم ایمونوگلوبولین‌های کامل و با زنجیره سنگین و هم پروتئین‌های با زنجیره سبک را ترشح می‌نمایند و از این رو هم پروتئین‌های M₁ و هم پروتئین‌های با زنجیره‌های سبک بنس جونز را تولید می‌کنند. همانگونه که بعداً خواهیم گفت، پروتئین‌های با زنجیره سبک اضافی اثرات مهم بیماری‌زایی را دارا می‌باشند.

بیماری‌زایی

مثل اکثر بدخیمی‌های سلول B، در اغلب میلوم‌ها جابجایی‌های کروموزومی وجود دارد که باعث اتصال جایگاه IGH بر روی کروموزوم ۱۴ به اونکوژن‌های سیکلین D₁ و سیکلین D₃ می‌گردد. با توجه به این مسئله می‌توان حدس زد، اختلال در تنظیم مولکولی سیکلین‌های D در میلوم متعدد شایع است و بر این باورند که همین مسئله در افزایش تکثیر سلول نقش دارند. تکثیر سلول‌های میلومی توسط سیتوکین اینترلوکین ۶ (IL-6) که توسط فیروپلاست‌ها و درشتخوارهای موجود در بافت زمینه‌ای مغز استخوان تولید می‌شوند، حمایت و تقویت می‌شود. در اواخر دوره، در برخی از موارد جابجایی MYC، مخصوصاً در بیمارانی که مبتلا به بیماری مهاجمی می‌باشند، نیز دیده می‌شود.

• میلوم متعدد دارای تعدادی از اثرات بی‌نظیر بر روی استخوان‌بندی، دستگاه ایمنی و کلیه می‌باشد که همگی آنها بر روی مرگ و میر بیمار اثرگذار است. عواملی که به وسیله پلاسما سل‌های نئوپلاستیک در ارتباط با انهدام استخوان تولید می‌شوند، از نماهای آسیب شناختی اصلی در میلوم متعدد محسوب می‌شوند. عوامل مشتق شده از سلول‌های میلومی، با اثر بر روی سلول‌های بافت زمینه‌ای مغز استخوان، آنها را وادار به تولید و ترشح سیتوکین‌های دیگری می‌کنند که باعث افزایش فعالیت تنظیم‌کنندگی گیرنده لیگاند NF-KB (RANKL) شده که بنوبه خود اوستئوکلاست‌ها را فعال می‌نماید. عوامل دیگری که توسط سلول‌های توموری آزاد می‌شوند ممانعت‌کننده‌هایی قوی هستند

MGUS در افراد مسن بسیار شایع بوده و به طور اندک اما با درجه ثابتی به یک گاماپاتی تک دودمانی دارای علامت، اغلب موارد میلوم متعدد، تبدیل می‌شوند.

• آمیلوئیدوز اولیه یا همراه با ایمنونوسیت ناشی از تکثیر تک دودمانی پلاسما سل‌ها می‌باشد که پروتئین‌های با زنجیره سبک را ترشح کرده و به صورت آمیلوئید رسوب می‌کنند. برخی از بیماران دارای میلوم متعدد آشکاری بوده اما برخی دیگر دارای تعداد اندکی پلاسما سل در مغز استخوان می‌باشند. ماکروگلوبولینمی والدستروم سندرمی است که دارای میزان بالایی از IgM بوده و منجر به بروز علائمی می‌گردد که در ارتباط با افزایش چگالی خون می‌باشد. این سندرم در بالغین مسن دیده می‌شوند و به‌طور شایع همراه با لنفوم لنفوپلاسما سیتوئید می‌باشد (بعداً بحث می‌گردد).

با این زمینه، ما اکنون به برخی از موارد بالینی آسیب‌شناختی خاص می‌پردازیم. ما آمیلوئیدوز اولیه را همراه با سایر اختلالات ایمنی در بخش ۵ شرح داده‌ایم.

میلوم متعدد

میلوم متعدد یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های لنفاوی محسوب می‌شود. هر ساله در ایالات متحده حدود ۲۰ هزار مورد جدید شناسایی می‌شوند. در زمان تشخیص، میانگین سنی ۷۰ سال می‌باشد و افراد مذکر و افریقایی‌ها بیشتر بدان مبتلا می‌شوند. بیشتر از همه مغز استخوان را درگیر می‌سازد و در اغلب موارد به صورت ضایعاتی لیتیک در سراسر دستگاه استخوان‌بندی تظاهر می‌نماید.

شایع‌ترین پروتئین M را که سلول‌های میلومی ترشح می‌کنند IgG (در حدود ۶۰٪) و پس از آن IgA (در حدود ۲۵ - ۲۰٪) می‌باشد. معمولاً پروتئین‌های IgM، IgD و یا IgE به ندرت دیده می‌شوند. در بقیه موارد پلاسما سل‌ها تنها زنجیره‌های سبک کاپا (K) و لامبدا (λ) را تولید می‌نمایند. به جهت اینکه این پروتئین‌های زنجیره سبک اندازه‌ای کوچک دارند، به آسانی از راه ادرار دفع می‌شوند و از این رو به آنها

استخوان‌های متراکم گسترش می‌یابند. همین فرآیندهای تخریبی است که در بیشتر موارد منجر به شکستگی‌های آسیب‌شناختی استخوان‌ها می‌گردند. شکستگی‌های استخوان، اغلب در استخوان‌های ران و ستون مهره‌ها رخ می‌دهند. در تصاویر پرتونگاری، این ضایعات تخریبی استخوانی معمولاً به صورت نقائص منگنه‌ای دیده می‌شوند که با قطار ۱ تا ۴ سانتیمتر می‌باشند (شکل A ۱۹-۱۲). در امتحان مغز استخوان، افزایش تعداد پلاسماسل‌ها دیده می‌شود که تقریباً بیش از ۲۰٪ از سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند. سلول‌های میلومی می‌توانند نمایی شبیه به پلاسموسیت‌های طبیعی داشته باشند و یا اینکه به شکل غیر طبیعی همراه با هستک‌های مشخص و ذرات غیرطبیعی داخل سیتوپلاسمی حاوی ایمونوگلوبولین باشند (شکل B ۱۹-۱۲). با پیشرفت بیماری، ممکن است ارتشاح سلول‌های میلومی به احشاء و سایر بافت‌های نرم گسترش پیدا نماید و در مراحل نهایی بیماری، ممکن است لوسمی پلاسماسلی بروز نماید.

ابتلای کلیه‌ها (میلونفروز)، اغلب به شکل حضور کاست‌های پروتئینی تظاهر می‌کنند. کاست‌ها اغلب حاوی پروتئین‌های بنس - جونز، می‌باشند که باعث انسداد لوله‌های درهم پیچیده دور و مجاری جمع‌کننده می‌گردند. در اطراف این کاست‌ها، اغلب سلول‌های ژانت چندهسته‌ای که از درشتخوارها شکل گرفته‌اند، دیده می‌شوند. سلول‌های پوششی مجاری که در مجاورت با این کاست‌ها قرار دارند. اغلب دچار اتروفی و نکروز گردیده‌اند که معتقدند این خرابی و انهدام ناشی از اثرات پروتئین‌های بنس - جونز موجود در کاست‌ها می‌باشد. از اختلالات دیگری که ممکن است در کلیه به وجود آید می‌توان به آهکی شدن‌های متاستاتیک که بر اثر جذب استخوان و افزایش کلسیم خون به وجود می‌آیند، آمیلوئیدوز از نوع زنجیر سبک (AL) که اغلب گلومرول‌های کلیه و دیواره رگ‌های خونی را گرفتار می‌سازند، پیلونفریت‌های میکروبی به‌طور ثانوی باعث افزایش حساسیت بیش از حد کلیه‌ها نسبت به ابتلا میکروبی می‌گردند. به‌ندرت، ارتشاح پلاسموسیت‌های نئوپلازیک در بافت‌های بینابینی، کلیه دیده می‌شوند.

که مانع عملکرد اوستئوبلاست‌ها می‌شوند. ماحصل فرآیندهای فوق افزایش جذب استخوان که منجر به افزایش کلسیم خون و شکستگی‌های پاتولوژیک می‌گردد، می‌باشد.

- میلوم باعث ایجاد نقص ایمنی وابسته به هومور می‌گردد. از طریق راه‌کارهایی که هنوز شناخته نشده، سلول‌های میلومی عملکرد سلول‌های B را مختل می‌سازند. اگرچه سطح ایمونوگلوبولین پلاسما، به خاطر حضور پروتئین M، افزایش پیدا می‌کند، ولی تولید پادتن‌های عملکردی، اغلب به شدت سرکوب گردیده است. در نتیجه مبتلایان را در معرض خطر عفونت‌های میکروبی قرار می‌دهد.
- اختلال عملکرد کلیه ناشی از اثرات متعدد آسیب‌شناختی است که ممکن است به تنهایی و یا همراه با مسائل دیگر به وجود آید. مهم‌ترین این اختلالات وجود کاست‌ها دارای ترکیبی متشکل از مقدار زیادی پروتئین‌های بنس - جونز (پروتئین‌های با زنجیره سبک) و مقادیر متغیری از ایمونوگلوبولین کامل (پروتئین‌های با زنجیره سنگین)، آلبومین و پروتئین تام- هورسفال، می‌باشند. رسوب پروتئین‌های با زنجیره سبک در گلومرول و بافت‌های بینابینی که هم به شکل رسوباتی خطی و هم به شکل آمیلوئید دیده می‌شوند، ممکن است در بروز اختلال عملکرد کلیه نقش داشته باشند. این اختلال عملکرد کلیه توسط هیپرکلسمی کامل می‌گردد که ممکن است باعث کم‌آبی، بروز سنگ‌های کلیوی و حملات متعدد پیلونفریت‌های میکروبی گردد که درواقع بروز این عفونت‌ها بیشتر بر اثر هیپوگاماگلوبولینمی می‌باشد.

ریخت‌شناختی

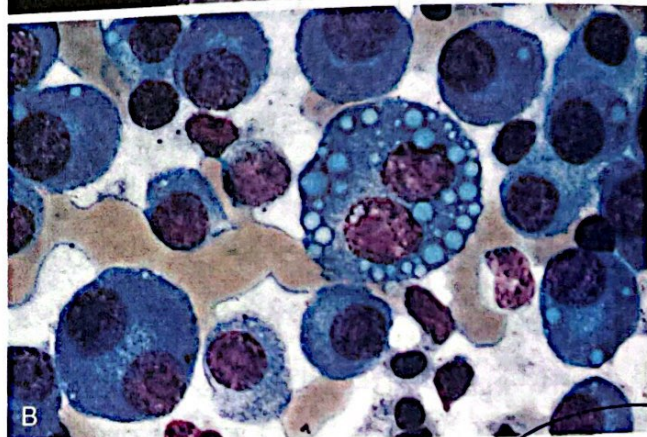
میلوم متعدد در اغلب موارد کانون‌های متعدد تخریبی در استخوان‌ها به وجود می‌آورند که بیشتر ستون مهره‌ها، دنده‌ها، استخوان جمجمه، لگن، ران، ترقوه و کتف را گرفتار می‌سازد. این ضایعات استخوانی از داخل مغز استخوان شروع می‌شوند و در آغاز استخوان‌های اسفنجی را منهدم کرده و سپس به طرف قسمت‌های قشری و

می‌تواند باعث بروز علائم عصبی، نظیر گیجی، ضعف و بی‌حالی و کمک به اختلال عملکرد کلیه گردد. کاهش تولید ایمونوگلوبولین‌های طبیعی منجر به مرحله‌ای می‌گردد که طی آن عفونت‌های میکروبی عود کننده به وجود می‌آید. نارسایی کلیه از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است و یکی از عللی که منجر به نارسایی کلیه و نهایتاً مرگ می‌گردد، همین عفونت‌ها می‌باشد. نارسایی کلیه در ۵۰٪ از بیماران رخ می‌دهد و به طرز شدیدی با حضور سطح بالایی از پروتئین‌های بنس جونز در ادرار همراه می‌باشد، شاخص با اهمیتی که زنجیره‌های سبک آزاد را در ادرار بیماران کلیوی نشان می‌دهد. برخی از زنجیره‌های سبک نیز مستعد ابتلا به آمیلوئیدوز نوع AL هستند (بخش ۵) که می‌تواند اختلال عملکرد کلیه را تشدید کند و نیز در سایر بافت‌ها رسوب نماید.

تجزیه و تحلیل‌های آزمایشگاهی به‌طور مشخص افزایش سطوح ایمونوگلوبولین‌ها را در خون و / یا پروتئین‌های بنس جونز را در ادرار، نشان می‌دهد. هر دوز زنجیره‌های سبک آزاد و ترکیبات پروتئین M، در ۶۰ تا ۷۰٪ از موارد دیده می‌شود، در حالی که در حدود ۲۰٪ از بیماران فقط زنجیره سبک آزاد وجود دارد. حدود ۱٪ از میلوم‌ها غیرترشحی بوده، از این رو فقدان ترکیب M به‌طور کامل تشخیص را رد نمی‌کند.

تشخیص بیماری مبتنی بر یافته‌های رادیولوژیک و آزمایشگاهی است. زمانی که مطالعات تصویربرداری ضایعات مشخص استخوانی را نشان می‌دهد، می‌توان به شدت به بیماری مشکوک شد، اما تشخیص قطعی نیاز به امتحان مغز استخوان دارد. درگیری مغز استخوان اغلب کم خونی از نوع نورموسیتیک نورموکروم را نشان می‌دهد که برخی اوقات همراه با لکوپنی و ترومبوسیتوپنی است.

پیش‌آگهی کاملاً متغیر می‌باشد. بیمارانی که دارای ضایعات متعدد استخوانی هستند، در صورتی که تحت درمان قرار نگیرند به ندرت بیش از ۶ تا ۱۲ ماه زنده می‌مانند، در حالی که بیمارانی که مبتلا به میلوم Smoldering می‌باشند، ممکن است سال‌ها بدون علامت باشند، بقاء عمر متوسط ۴ تا ۷ سال می‌باشد اگر چه هنوز درمان قاطعی در دست نیست اما درمان‌های جدید امیدوار کننده



شکل ۱۹-۱۲ میلوم متعدد. A: نمای پرتونگاری از جمجمه یک بیمار مبتلا به میلوم متعدد که به طور جانبی گرفته شده است. نقائص استخوانی که به صورت لکه‌هایی منگنه‌ای با حدود مشخص در بخش بالایی و طاق جمجمه دیده می‌شوند، به وضوح مشاهده می‌گردند. B: نمایی میکروسکوپی از آسپیراسیون مغز استخوان. تعداد زیادی پلاسموسیت‌های غیرطبیعی جایگزین مغز استخوان طبیعی شده‌اند که این سلول‌ها اشکالی غیرطبیعی از پلاسماسل‌ها را همراه با هسته‌های متعدد، هستک‌های مشخص و ذرات سیتوپلاسمی که حاوی ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند، نشان می‌دهند.

نماهای بالینی. پایه و اساس یافته‌های بالینی عمدتاً از اثرات پلاسماسل‌ها بر روی استخوان‌بندی، تولید بیش از اندازه ایمونوگلوبولین‌ها که اغلب دارای خواص غیرطبیعی شیمی فیزیکی هستند، و سرکوب ایمنی وابسته به هومور می‌باشند. خوردگی استخوان اغلب منجر به شکستگی‌های استخوانی و دردهای مزمن می‌گردند. همراه بودن افزایش کلسیم خون

است که در جریان پیام‌رسانی، NK-KB و همچنین تقویت پیام‌های مجموعه پایین‌دستی (BCR(Ig) را رمزگذاری می‌نماید که هر دو مورد فوق قادر به رشد و بقا سلول‌های توموری می‌باشند.

ریخت‌شناختی

به‌طور مشخص مغز استخوان حاوی ارتشاح لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و لنفوسیت‌های پلاسماسیتوئیدی به نسبت‌های متفاوت می‌باشد و اغلب همراه با هیپرپلازی ماست‌سل‌ها است. برخی از تومورها همچنین حاوی اجتماعی از سلول‌های لنفوئیدی بزرگ‌تر با کروماتین و زیکولر هسته‌ای و هستک مشخص، می‌باشند. در برخی از پلاسماسل‌ها ذرات PAS مثبت ایمونوگلوبولین در سیتوپلاسم (اجسام راسل) یا هسته (اجسام داتشر) دیده می‌شود. در زمان تشخیص سلول‌های توموری معمولاً در گره‌های لنفاوی، طحال و کبد انتشار پیدا کرده است. با پیشرفت بیماری ارتشاح سلول‌های توموری در ریشه‌های عصبی، پرده مننژ و به ندرت در مغز دیده می‌شود.

ایمونوفنوتیپ اجزاء لنفوئیدی شاخص‌های سلول B نظیر CD20 و ایمونوگلوبولین سطحی را بارز می‌سازند، در حالی که اجزاء پلاسماسل همان ایمونوگلوبولینی را که توسط سلول‌های لنفوئیدی بارز می‌گردند، ترشح می‌نمایند. تقریباً در تمام تومورها ایمونوگلوبولین ترشح شده از نوع IgM می‌باشد.

نماهای بالینی. شکایات عمده‌ای که توسط بیمار ارائه می‌شود اغلب غیراختصاصی بوده و شامل ضعف، خستگی و کاهش وزن می‌باشند تخمیناً نیمی از بیماران دارای ادنوپاتی‌های لنفاوی، بزرگی کبد و طحال می‌باشند. به علت ارتشاح سلول‌های توموری در مغز استخوان، در این بیماران کم‌خونی شایع می‌باشد. در حدود ۱۰٪ از بیماران دچار کم‌خونی از نوع ایمنوهمولیتیک با پادتن سرد، پادتن‌های IgM که در دمای زیر ۳۷ درجه سانتی‌گراد به گویچه‌های قرمز متصل می‌گردد و آنها را لیز می‌نماید، می‌باشند. به علاوه بیمارانی که سلول‌های توموری آنها IgM ترشح می‌کنند علائم و نشانگان مرتبط با

می‌باشند. سلول‌های میلومی به ممانعت‌کننده‌های پروتئازوم، اندامکی که پروتئین‌های ناخواسته و بد تا خورده را از بین می‌برد، حساس می‌باشند. همان‌گونه که در بخش ۲ شرح داده شد، پروتئین‌های بد تا خورده مسیر آپوپتوزی را فعال می‌نمایند و چون سلول‌های میلومی در معرض تجمع زنجیره‌های ایمونوگلوبولین‌های غیرطبیعی و ناخواسته قرار دارند، ممانعت‌کننده‌های پروتئازومی احتمالاً از طریق تشدید این گرایش جمعی، منجر به مرگ سلول‌های میلومی می‌گردند. همچنین Leanalidomide که یک ترکیب شبه تالیدومید می‌باشد، در درمان بیماران میلومی مؤثر می‌باشد، لکن راهکار درمانی آن متفاوت است زیرا این دارو قادر است پروتئین‌های به‌خصوصی را که دارای فعالیت اونکوژنی می‌باشند، منهدم نماید. بی‌فسفونات‌ها داروهایی هستند که مانع خوردگی استخوانی شده و شکستگی‌های پاتولوژیک را کاهش داده و افزایش کلسیم خون را محدود می‌سازد. پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، منجر به افزایش طول عمر می‌شود. لنفوم لنفوپلاسموسیتیک که درمان‌کننده بیماری می‌باشد.

لنفوم لنفوپلاسموسیتیک

لنفوم لنفوپلاسموسیتیک یک لنوپلاسم سلول B می‌باشد که معمولاً در افراد مسن، در دهه‌های ششم یا هفتم زندگی دیده می‌شود. اگرچه این لنفوم به‌طور سطحی شباهت به CLL/SLL دارد، لکن تفاوتی که در آن وجود دارد این است که بخش قابل توجهی از سلول‌های توموری تمایل به تمایز به سمت پلاسماسل را دارا می‌باشند. به‌طور شایع، سلول‌های پلاسماسل اجزاء IgM تک دودمایی را ترشح می‌کنند که در اغلب موارد برای ایجاد سندرم هیپرویسکوزیته که تحت عنوان ماکروگلوبولینمی والدرتروم نامیده می‌شود، کافی است. برخلاف میلوم متعدد بروز عوارض ناشی از ترشح زنجیره‌های سبک آزاد (مثل نارسائی کلیوی و آمیلوئیدوز) نسبتاً نادر بوده و انهدام استخوانی رخ نمی‌دهد.

بیماری‌زایی

عملاً تمام موارد لنفوم لنفوپلاسموسیتیک توأم با جهش در ژن MYD88 می‌باشند. ژن MYD88 یک پروتئین تعدیل‌کننده‌ای

لنفوم‌های هوچکینی تومورهایی غیرمعمول با منشاء سلول‌های B می‌باشند، ولی با این وجود از نقطه‌نظر ویژگی‌های آسیب‌شناختی و بالینی غیرعادی خود، از لنفوم‌های غیرهوچکینی کاملاً متمایز می‌باشند.

طبقه‌بندی. بر اساس آخرین طبقه‌بندی که در مورد لنفوم‌های هوچکینی صورت گرفته آنها را به پنج زیرگروه تقسیم می‌کنند: (۱) اسکلروز ندولر، (۲) با سلول‌های مختلط، (۳) سرشار از لنفوسیت، (۴) با کاهش لنفوسیت و (۵) با ارجحیت لنفوسیت. در چهار زیر گروه اول سلول‌های رید - اشتنبرگ از نظر ویژگی‌های ریخت شناختی و ایمونوفنوتیپی تشابهات زیادی با یکدیگر دارند. (بعداً شرح داده می‌شود)، و همین مسئله باعث شده که برخی از محققان آنها را در مجموع تحت عنوان «لنفوم هوچکین کلاسیک» نام‌گذاری نمایند. در نوع با ارجحیت لنفوسیت‌ها، با داشتن ویژگی‌های سلول‌های B مرکز زایا به وسیله سلول‌های رید - اشتنبرگ، از سایر گروه‌ها آن را جدا کرده‌اند. در این قسمت ضمن پرداختن به این مورد اخیر، دو زیرگروه دیگر را که از شیوع بالاتری برخوردار است شرح می‌دهیم.

ریخت‌شناختی

برای اینکه لنفوم هوچکین تشخیص داده شود، لازم است که سلول‌های رید - اشتنبرگ در آن دیده شود (شکل ۲۰-۱۲) که سلولی بزرگ (به قطر ۴۵ - ۱۵ میکرون)، توأم با هسته‌ای بزرگ و چند لوبی، هستک کاملاً مشخص و سیتوپلاسم فراوان و تا حدی ائوزینوفیلی، می‌باشند. نمونه مشخص چنین سلولی، سلولی با دو هسته با دو لوب که تصویری آئینه‌ای نسبت به هم داشته و هر یک از آنها هستک مشخص و اسیدوفیلی دارند که اطراف هستک‌ها را هاله‌ای روشن احاطه نموده و نمائی شبیه به چشم جغد را به وجود آورده، می‌باشد. غشاء هسته کاملاً مشخص است. سلول‌های رید - اشتنبرگ و انواع مختلف آن از نظر ایمونوفنوتیپی ویژگی‌های مشخصی را دارا می‌باشند. این سلول‌ها شاخص‌های سطحی CD15 و CD30 را بارز نموده ولی فاقد بروز CD45 (پادگن

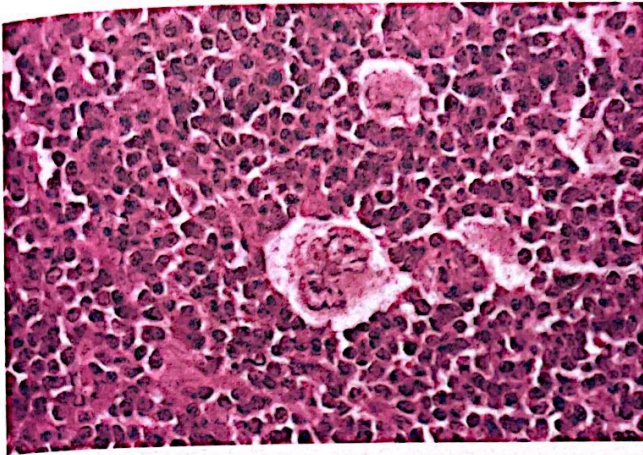
خواص فیزیکی شیمیایی IgM را دارا هستند. به جهت اندازه بزرگ، در غلظت‌های بالای IgM، چگالی خون افزایش پیدا می‌کند و منجر به بروز سندرم هیپرویسکوزیته با مشخصات زیر می‌گردد:

- اختلال دید همراه با احتقان سیاهرگی، که ناشی از اتساع و پیچ و خم دار شدن سیاهرگ‌های شبکه است؛ خونریزی و تراوشات ممکن است به اختلالات دید کمک نماید.
- اختلالات عصبی مثل سردرد، سرگیجه، کوری و منگی دیده می‌شود که ناشی از کندی جریان خون می‌باشد.
- خونریزی بر اثر به وجود آمدن مجموعه‌های ایمونوگلوبولین و عوامل انعقادی که منجر به اختلال عملکرد پلاکت‌ها می‌شود، رخ می‌دهد.
- کریوگلوبولینمیا ناشی از رسوب گلوبولین‌های با اندازه بزرگ در دمای پایین، که باعث بروز نشانگانی نظیر پدیده رینود و کپیر سرد می‌گردد.

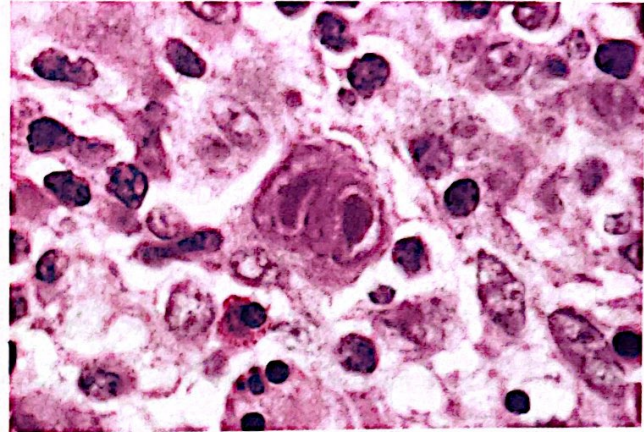
لنفوم لنفوپلاسموسیتیک یک بیماری پیشرونده علاج‌ناپذیر می‌باشد. از آنجا که بیشتر IgM در داخل رگ‌ها می‌باشند، نشانگان بر اثر بالا بودن سطح IgM (مثل افزایش چگالی و همولیز) که موقتاً با پلاسمافرز می‌تواند کاهش یابد، به وجود می‌آیند. رشد تومور می‌تواند از طریق داروهای شیمیایی (شیمی درمانی) با دوز پایین و ایمونوترابی با پادتن‌های ضد CD20، و کاری که اخیراً صورت گرفته که از ممانعت کننده‌های BTK استفاده می‌شود و مؤثر نیز می‌باشد، نظارت گردد. بیماری می‌تواند به لنفوم با سلول بزرگ تبدیل گردد اما چندان شایع نیست. بقاء متوسط عمر حدود ۴ سال می‌باشد.

لنفوم هوچکین

لنفوم هوچکین نوع و گروه دیگری از نئوپلاسم‌ها می‌باشد که با داشتن سلول‌های غول‌آسا و توموری به نام سلول‌های رید - اشتنبرگ مشخص می‌گردند. برخلاف لنفوم‌های غیرهوچکینی، این لنفوم از یک غده لنفاوی و یا زنجیره‌ای از غدد لنفاوی آغاز گردیده و به تدریج و به طور مجاورتی به غدد لنفاوی مجاور گسترش پیدا می‌کند. اگرچه امروزه مشخص گردیده که



شکل ۲۱-۱۲. لنفوم هوچکین، نوع اسکلروز ندولر در یک غده لنفاوی. یک سلول لاکونر به صورت مجزا توام با هسته چند لوبی که حاوی هستک های متعدد کوچک می باشند در حفره ای که بر اثر جمع شدگی سیتوپلاسم به وجود آمده است، قرار دارد. اطراف این سلول، تعداد زیادی لنفوسیت دیده می شود.



شکل ۲۰-۱۲. لنفوم هوچکین - غده لنفاوی. نمایی از سلول رید - اشتنبرگ دوهسته ای همراه با هستک های بزرگ شبه انکلوژیونی و سیتوپلاسم فراوان که اطراف آن را سلول های لنفوسیت، درشتخوار و یک ائوزینوفیل احاطه کرده است.

کرده و در اطراف هسته فضایی خالی به وجود می آید (لاکون). از نظر ویژگی های ایمونوفنوتیپی مشابه سلول های رید - اشتنبرگ کلاسیک می باشند.

- وجود رشته های کلاژنی که غده لنفاوی درگیر را به ندول های با حدود مشخص تقسیم کرده است، دیده می شود (شکل ۲۲-۱۲). بافت فیبروزه ممکن است کم و یا زیاد باشد، ارتشاح سلول های لنفوسیت، ائوزینوفیل، هیستوسیت و سلول های لاکونر، به نسبت های متغیری دیده می شوند.

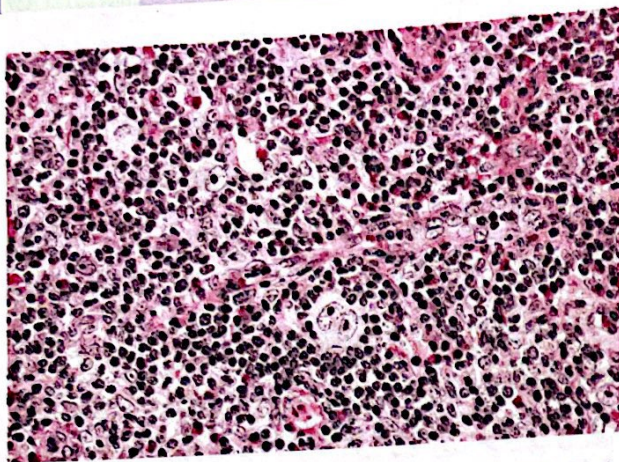
لنفوم هوچکین از نوع مختلط سلولی. این شکل از لنفوم هوچکین شایع ترین مشکلی است که در افراد مسن تر از ۵۰ سال بروز می کند و در مجموع ۲۵٪ موارد را تشکیل می دهد. در مردان شایع تر است. سلول های رید - اشتنبرگ را می توان در میان انبوهی از سلول های ناهمگون متشکل از لنفوسیت های کوچک - ائوزینوفیل ها، پلاسماسل ها و درشتخوارها به وفور مشاهده کرد (شکل ۲۳-۱۲). این نوع از لنفوم هوچکین، نسبت به زیرگروه اسکلروز ندولر، بیشتر تمایل به انتشار و گسترش داشته و اغلب همراه با علائم عمومی می باشند.

لنفوم هوچکین با ارجحیت لنفوسیت ها. این زیرگروه از لنفوم های هوچکینی، حدود ۵٪ از لنفوم های هوچکینی را تشکیل می دهند که تعداد زیادی سلول های رید - اشتنبرگ از نوع

شایعی که در گویچه های سفید وجود دارد، و پادگن های سلول B و T می باشند. سلول های رید - اشتنبرگ «کلاسیک» را همانگونه که خواهیم دید در لنفوم هوچکین از نوع مختلط سلولی به طور شایع می توان مشاهده کرد و حال آنکه در نوع اسکلروز ندولر چندان شایع نبوده و در نوع با ارجحیت لنفوسیت کاملاً نادر است، در نوع اسکلروز ندولر و با ارجحیت لنفوسیت، اشکال دیگر سلول رید - اشتنبرگ دیده می شوند.

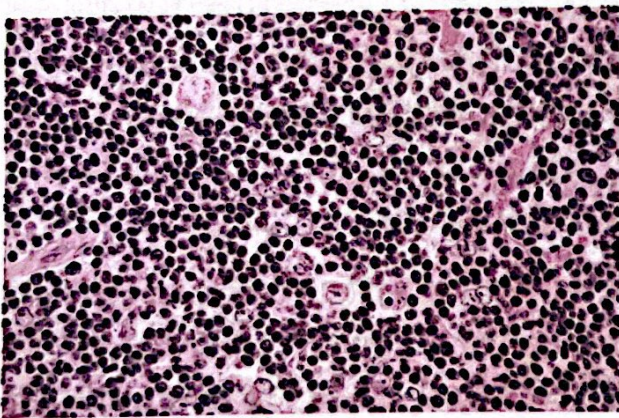
لنفوم هوچکین نوع اسکلروز ندولر. این نوع هوچکین، شایع ترین لنفوم هوچکینی را شامل می گردد. در مردان و زنان به طور یکسان بروز می کنند و در بیشتر موارد غدد لنفاوی زیر گردن، بالای ترقوه و غدد لنفاوی ناحیه میان سینه را گرفتار می سازند. اکثر بیماران را نوجوانان و یا جوانان تشکیل می دهند و پیش آگهی بسیار خوبی دارند. ویژگی های ریخت شناختی آن عبارتست از:

- نوع خاصی از سلول های رید - اشتنبرگ در آن دیده می شود که تحت عنوان سلول های لاکونر نامیده می شوند (شکل ۲۱-۱۲). این سلول ها دارای هسته ای بزرگ و منفرد که دارای چند لوب می باشد، همراه با هستک های کوچک و متعدد و سیتوپلاسمی فراوان و رنگ پریده می باشند. در طی نمونه برداری و تهیه اسلاید جهت بررسی میکروسکوپی و ثابت نمودن بافت در محلول فرمالین، در اغلب موارد سیتوپلاسم اطراف هسته خود را جمع

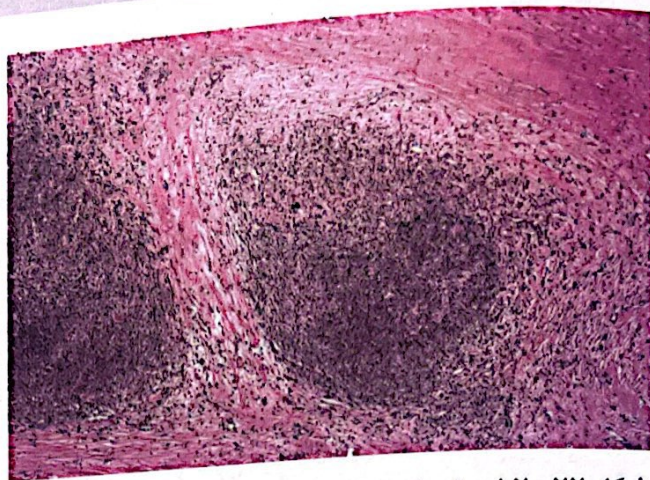


شکل ۲۳-۱۲. نمایی از لنفوم هوچکینی از نوع سلول‌های مختلط در غده لنفاوی. یک سلول رید - اشتنبرگ دوهسته‌ای مشخص که توسط ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و هیستوسیت‌ها احاطه شده‌اند، دیده می‌شود.

گوناگون آن بر روی زمینه‌ای از سلول‌های واکنشی آماسی، استوار می‌باشد. همچنین بررسی‌های ایمونوفنوتیپی در افتراق لنفوم‌های هوچکینی از فرایندهای واکنشی و سایر اشکال لنفوم‌ها، نقش کمی بالارزشی را دارا می‌باشند. در تمام اشکال و زیرگروه‌های لنفوم‌های هوچکینی، در روند سیر بیماری ممکن است طحال، کبد، مغزاستخوان و بسیاری از اعضای دیگر درگیر شوند و تغییرات به صورت بروز ندول‌های نامنظمی که متشکل از سلول‌های رید - اشتنبرگ و سلول‌های واکنشی مشابه همان‌هایی که در غدد لنفاوی دیده می‌شوند، مشاهده گردد.



شکل ۲۴-۱۲. نمایی از لنفوم هوچکینی از نوع با ارجحیت لنفوسیت‌ها در یک غده لنفاوی. لنفوسیت‌های متعدد ظاهراً بالغ به‌طور منتشر در گره لنفی پخش می‌باشد. سلول‌های بزرگ و کم‌رنگ که در بین لنفوسیت‌ها به‌طور پراکنده دیده می‌شوند «سلول‌های ذرت بوداده یا پاپ‌کورن» نامیده می‌شوند.



شکل ۲۲-۱۲. نمایی از هوچکین، نوع اسکروز ندولر در یک غده لنفاوی. درنمای با درشت‌نمایی کم رشته‌های کلاژنی به خوبی شکل گرفته و به رنگ صورتی و بدون وجود سلول در آن مشاهده می‌گردد. این رشته‌ها، سلول‌های توموری را به صورت ندول‌های متعددی تقسیم‌بندی کرده‌اند.

لنفوهیستوسیتی (L&H) که دارای هسته‌ای ظریف و چند لوبی و باد کرده شبیه به ذرت بوداده می‌باشند (سلول‌های پاپ‌کورن)، در آن دیده می‌شوند. انواع سلول‌های لنفوهیستوسیتی در داخل ندول‌های بزرگ که حاوی لنفوسیت‌های B کوچک در حال استراحت می‌باشند، همراه با تعداد متغیری از درشت‌خوارها دیده می‌شوند (شکل ۲۴-۱۲). از انواع دیگر سلول‌های واکنشی مثل ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و پلاسماسل‌ها، یا دیده نمی‌شوند یا تعداد آنها بسیار کم می‌باشند. سلول‌های RS کلاسیک به ندرت دیده می‌شوند. برعکس سلول‌های رید - اشتنبرگ که در اشکال «کلاسیک» لنفوم هوچکین دیده می‌شود در نوع R&H شاخص‌های سطحی سلول B مثل CD20 را بارز کرده ولی شاخص‌های سطحی CD15 و CD30 را بروز نمی‌دهند. اغلب مبتلایان به این لنفوم هوچکینی، غدد لنفاوی گردن، یا زیر بغل را به صورت منفرد درگیر ساخته و پیش‌آگهی آن معمولاً بسیار خوب است.

واضح است که لنفوم هوچکینی دارای گستره‌ای وسیع از اشکال گوناگون بافت‌شناختی بوده و برخی از اشکال بخصوص آن با فیروز و حضور ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و پلاسموسیت‌ها مشخص می‌شوند که ظاهری مشابه فرایندهای واکنشی آماسی را به خود می‌گیرند. تشخیص بافت‌شناختی لنفوم‌های هوچکینی براساس تشخیص قطعی سلول‌های رید - اشتنبرگ یا انواع

بیماری‌زایی

تا بیشتر قرن بیستم، منشأ سلول‌های RS نامشخص بود. اما با مطالعات ظریف مولکولی روی سلول‌های منفرد RS که بر روی اجزاء آن صورت گرفت، ماهیت اصلی این سلول‌ها شناخته شد. این مطالعات نشان داد که تمام سلول‌های RS در هر بیمار از نقطه نظر نظم مجدد در ژن ایمونوگلوبولین مشابه بوده و ژن‌های ایمونوگلوبولینی که نظم مجدد پیدا کرده‌اند دچار جهش‌های سوماتیکی زیادی بوده و چنین حادثه‌ای در شرایط معمولی تنها در سلول‌های B مراکز زایگر فولیکول‌های لنفاوی ایجاد می‌شود و امروزه پذیرفته‌اند که لنفوم هوچکین یک نئوپلاسمی است که از سلول‌های B مراکز زایگر برمی‌خیزند.

سرنخ دیگری که از علت به‌وجود آمدن لنفوم هوچکین به‌دست آمده ناشی از ابتلا مکرر به ویروس EB می‌باشد. در بیش از ۷۰٪ از لنفوم‌های هوچکینی از نوع سلول‌های مختلط، و تعداد کمتری از انواع دیگر نوع کلاسیک هوچکین، در سلول‌های RS، ویروس EB دیده شده است. ساختمان ژنوم ویروس در تمام سلول‌های RS یک تومور، مشابه هم می‌باشند و این امر نشان می‌دهد که قبل از اینکه سلول B دچار هر نوع تغییری گردد، به عفونت با ویروس EB دچار شده و (احتمالاً در ارتباط با آن) دچار تغییر و گسترش دودمانی گردیده است. از این رو، به احتمال زیاد عفونت با ویروس EB در یکی از چند مرحله تغییراتی که در سلول‌های B برای ایجاد تومور وجود دارد، مخصوصاً در لنفوم هوچکین از نوع سلول‌های مختلط نقش دارد.

ارتشاح سلول‌های آماسی غیرنئوپلازی که در این لنفوم دیده می‌شود، ناشی از تعدادی سیتوکین‌هایی است که برخی از آنها از سلول‌های RS ترشح می‌شوند، از جمله IL-5 که باعث فراخوانی ائوزینوفیل‌ها می‌گردند، $TGF-\beta$ که یک عامل ایجادکننده فیبروز می‌باشد و IL-13 که احتمالاً رشد سلول‌های RS را از طریق اتوکرینی تحریک می‌نماید می‌باشند. در مقابل، سلول‌های آماسی که به این سیتوکین‌ها پاسخ می‌دهند، قبل از اینکه تنها یک ناظر باشند، عواملی را

تولید می‌کنند که به رشد و بقا سلول‌های RS کمک می‌کنند و بدین ترتیب باعث واکنش بافتی بیشتری می‌گردند.

سلول‌های رید-اشتنبیگ در لنفوم هوچکین کلاسیک، میزان بالایی از لیگاندهای PD را که عواملی بر ضد پاسخ‌های سلول T می‌باشند، بارز می‌سازند. در بسیاری از تومورها، بر روی ناحیه‌ای از کروموزوم شماره ۹ ژن‌هایی وجود دارند که دو نوع لیگاند PD را رمزگذاری می‌کنند، PD-L1 و PD-L2، که ژن‌هایی تقویت‌کننده محسوب شده و به‌نظر می‌رسد به بروز بیش از حد عوامل ضدپاسخ‌های سلول T کمک می‌کند. اهمیت بروز لیگاند PD در آزمایشات بالینی با تجویز پادتن‌هایی که باعث مسدود شدن PD-1 که گیرنده لیگاندهای PD سلول T می‌باشد، می‌گردند و منجر به پاسخ‌دهی سلول T می‌شوند، به اثبات رسیده است (بخش ۶). بسیاری از تومورها، حتی آنهایی که به تمام درمان‌ها مقاوم هستند، به پادتن‌های PD-1 پاسخ می‌دهند. به‌نظر می‌رسد که این اثربخشی احتمالاً ناشی از واکنش مجدد پاسخ پنهان میزبان که در جریان محور پیام‌دهی لیگاند PD-1/CD28 خنثی شده بود، به‌وجود می‌آید.

نماهای بالینی. لنفوم‌های هوچکینی نیز همانند لنفوم‌های غیرهوچکینی، به‌صورت بزرگی بدون درد غدد لنفاوی بروز می‌کنند. اگرچه تشخیص افتراقی بین این دو نوع لنفوم، از طریق نمونه‌برداری بافت قطعی می‌گردد، ولی چند نمای بالینی وجود دارد که تشخیص را به نفع لنفوم هوچکین می‌کشاند (جدول ۹-۱۲). پس از آن که تشخیص بیماری قطعی گردید، جهت نحوه درمان و اینکه پیش‌آگهی بیمار چگونه خواهد بود، مرحله‌بندی آن صورت می‌گیرد (جدول ۱۰-۱۲). بیمارانی که جوان‌تر هستند، اغلب در مراحل I یا II قرار دارند و معمولاً فاقد علائمی که «نشانه‌های B» نامیده می‌شود (تب، کاهش وزن، عرق شبانه) هستند. بیمارانی که در مراحل پیشرفته‌تر بیماری قرار دارند (در مراحل III و IV) بیشتر احتمال دارد که نشانه‌های B و خارش و کم‌خونی را نشان دهند.

پرتودرمانی ناحیه مبتلا همراه با هم تحت درمان قرار می‌گیرند.

پیش‌آگهی بیمارانی که مبتلا به لنفوم هوچکین هستند، حتی آنها که دارای بیماری پیشرفته‌ای می‌باشند، بسیار خوب است. میزان بقاء ۵ ساله برای مبتلایان به مرحله I-A یا II-A بسیار خوب و نزدیک به ۱۰۰٪ می‌باشد. حتی در بیمارانی که در مراحل پیشرفته‌تری قرار دارند (مثل IV-A یا IV-B) میزان بقاء ۵ ساله به ۵۰٪ می‌رسد. آنهایی که با پرتودرمانی مدت‌های طولانی زنده می‌مانند، خطر بروز بدخیمی‌های دیگری مثل سرطان ریه، ملانوم و سرطان پستان در آنها بسیار بالا است. همچنین بیماری قلبی عروقی نیز گزارش گردیده است. چنین نتایجی سبب گردیده که امروزه روش‌های جدیدتری در مورد نحوه درمان این بیماران طرح‌ریزی گردد که طی این روش‌ها تا آنجا که ممکن است از به‌کارگیری پرتودرمانی کمتر استفاده شود و بیشتر از عوامل شیمیایی با اثرات سمی کمتر، استفاده شود. همانگونه که قبلاً ذکر شد، تجویز پادتن‌های ضد PD-1 در بیمارانی که دارای عود مجدد بودند، پاسخ‌های بسیار خوبی را به دنبال داشته است. در بیمارانی که به درمان‌ها مقاوم هستند، درمان به‌طریق ایمونوتراپی، امیدوارکننده می‌باشد.

نئوپلاسم‌های لنفاوی متفرقه

از میان اشکال دیگر نئوپلاسم‌های لنفاوی که در طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی دیده می‌شود، برخی از آنها از نقطه‌نظر بالینی دارای ویژگی‌هایی مهم و یا منحصر به فرد می‌باشند که به‌طور مختصر دربارهٔ آنها بحث می‌شود.

لوسمی سلول‌های مودار. این لوسمی، نوعی نئوپلاسم غیرمعمول می‌باشد که از لنفوسیت‌های B منشأ می‌گیرند و دارای سیری آهسته و کند هستند. سلول‌های نئوپلازیک دارای زوائد سیتوپلاسمی ظریفی شبیه به مو می‌باشند که از ویژگی‌های این نوع لوسمی است. این سلول‌ها دارای شاخص‌های سطحی لنفوسیت‌های B (مثل CD20) را دارا بوده، همچنین ایمونوگلوبولین سطحی و CD11c و CD103 را بارز

جدول ۹-۱۲. تفاوت‌های بالینی لنفوم‌های هوچکین از غیرهوچکین

لنفوم هوچکین	لنفوم غیرهوچکین
در بیشتر موارد محدود به یک گروه محوری منفردی از غدد لنفاوی (گردنی، میان‌سینه‌ای، اطراف آئورتی)	درگیری غدد لنفاوی متعدد محیطی شایع‌تر است.
به‌طور مجاورتی و بر اساس قاعده‌ای منظم گسترش می‌یابد.	به‌طور غیرمجاورتی گسترش می‌یابد.
درگیری غدد لنفاوی روده‌بندی و حلقه والدر به ندرت صورت می‌گیرد.	درگیری غدد لنفاوی روده‌بندی و حلقه والدر معمولی است.
درگیری خارج از غدد لنفاوی نادر است.	درگیری خارج از غدد لنفاوی معمول است.

جدول ۱۰-۱۲. مرحله‌بندی لنفوم‌های هوچکینی و غیرهوچکینی از نظر بالینی (طبقه‌بندی آن - آرپور)*

مرحله	توزیع و گسترش بیماری
I	درگیر شدن یک منطقه واحد از غدد لنفاوی (I) یا درگیری یک عضو یا بافت خارج لنفاوی واحد (IE)
II	درگیری دو یا چند ناحیه از غدد لنفاوی در یک سمت میان‌پرده (II) یا همراه با گرفتاری محدود اعضا یا بافت‌های خارج لنفاوی مجاور (IIE)
III	گرفتار شدن غدد لنفاوی در هر دو طرف میان‌پرده (III) که ممکن است همراه با گرفتاری طحال (IIIS)، عضو یا ناحیه خارج لنفاوی مجاور به‌صورت محدود (IIIE) یا هر دو (IIIES)
IV	کانون‌های متعدد و منتشر ابتلا در یک یا چند عضو یا بافت خارج لنفاوی یا بدون گرفتاری لنفاوی.

* تمام مراحل بر اساس فقدان (A) یا وجود (B) علائم عمومی (مثل تب قابل ملاحظه، عرق شبانه، کاهش وزن بدون توجیه بیش از ۱۰٪ وزن طبیعی بدن) نیز تقسیم‌بندی می‌شوند.

به دلیل اینکه پرتودرمانی عوارض طولانی مدتی را از خود بر جای می‌گذارد، بیماران مبتلا به، حتی مرحله I، را امروزه به طریق شیمی درمانی، تحت درمان قرار می‌دهند. در مراحل پیشرفته‌تر بیماری، شیمی درمانی و گاهی همراه با

می‌سازند. این دو نوع پادگن اخیر در اکثر تومورهای با منشأ لنفوسیت‌های B دیده نمی‌شوند و از این رو، در تشخیص این نوع از لوسمی‌ها ارزش تشخیصی زیادی دارند. تقریباً در تمام موارد، جهش‌های فعال‌کننده‌ای در سرین / ترئونین‌کیناز BRAF دیده می‌شود که مشابه آنها را در انواع دیگری از سرطان‌ها می‌توان مشاهده کرد (بخش ۶).

این نوع لوسمی، در بیشتر موارد در مردان سالخورده دیده می‌شود و بیشتر تظاهرات بالینی آن ناشی از درگیری‌های مغزاستخوان و طحال می‌باشد. طحال در اغلب موارد بزرگ است که در برخی از موارد شایع‌ترین و گاه تنها یافته فیزیکی غیرعادی در این بیماران است. در بیش از نیمی از بیماران پان‌سیتوپنی مشاهده می‌شود که بر اثر ارتشاح مغزاستخوان و به تله افتادن سلول‌ها در طحال می‌باشد. به ندرت درگیری غدد لنفاوی دیده می‌شود. افزایش گویچه‌های سفید در این بیماران چندان شایع نبوده و تنها در ۱۵ تا ۲۰٪ از موارد دیده می‌شود، اما در گسترده خون محیطی اغلب بیماران، می‌توان سلول‌های موئی را به‌طور پراکنده مشاهده کرد. در اکثر موارد بیماری خفیف و سیر کندی دارد ولی در صورتی که درمان نشوند پیشرفت می‌کنند. یکی از مشکلات اصلی این بیماران پان‌سیتوپنی و بروز عفونت‌ها می‌باشد. برخلاف اکثر نئوپلاسم‌های لنفاوی دیگر که درجه وخامت پایینی دارند، لوسمی با سلول‌های موئی به‌شدت به عوامل شیمی درمانی، مخصوصاً نوکلئوزیدهای پورینی حساس می‌باشند. این لوسمی به این عوامل پاسخی طولانی‌مدت داده که تقریباً جنبه قانون به خود گرفته است و در مجموع پیش‌آگهی عالی است. تومورهایی که به درمان‌های رایج پاسخ نمی‌دهند، به مهارکننده‌های BRAF جواب بسیار خوبی می‌دهند که در نهایت ممکن است درمانی انتخابی محسوب گردد.

میکوزفونگوئید و سندرم سزارى. این تومورها از سلول‌های T با شاخص سطحی $CD4^+$ که در پوست وجود دارند، منشأ می‌گیرند و به همین دلیل در اغلب موارد آنها را لنفوم‌های سلول‌های T پوستی می‌نامند. میکوزفونگوئید، در اغلب موارد به‌صورت بثوراتی قرمز رنگ و غیراختصاصی بر روی

پوست ظاهر می‌شوند که در طی زمان به‌صورت صفحات و در نهایت به‌صورت تومور درمی‌آیند. از نقطه نظر بافت‌شناختی، سلول‌های T نئوپلازیک دارای هسته‌هایی می‌باشند که غشاء آنها چین‌خوردگی‌هایی شبیه به مغز پیدا کرده‌اند که هم در درم و هم در اپیدرم ارتشاح می‌یابند. در موارد پیشرفته بیماری، ارتشاح سلول‌های نئوپلازیک را می‌توان در احشاء و به‌صورت گرهی مشاهده کرد. سندرم سزارى حالتی بالینی است که با موارد زیر مشخص می‌گردند: (۱) اریترودرمی پوسته دهنده فراگیر، (۲) وجود سلول‌های توموری (سلول‌های سزارى) در خون محیطی. سلول‌های نئوپلازیک در گردش خون در ۲۵٪ از موارد میکوزفونگوئید که در مرحله صفحه یا تومور هستند، دیده می‌شود. بیمارانی که در مراحل اولیه میکوزفونگوئید هستند، اغلب چندین سال زنده مانده‌اند و حال آنکه مبتلایان به مرحله توموری، بیماری احشایی یا آنها که به سندرم سزارى مبتلا هستند، معمولاً یک تا سه سال بیشتر زنده نمی‌مانند.

لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان. این بیماری یک نئوپلاسم با منشأ سلول T با شاخص سطحی $CD4^+$ می‌باشد که توسط نوعی رتروویروس که به نام ویروس لوسمی سلول T انسانی نوع 1 (HTLV-1) نامیده می‌شود، ایجاد می‌گردد. این ویروس در قسمت‌های جنوبی ژاپن، حوزه کارائیب و نواحی افریقای غربی به‌صورت بومی وجود دارد و در سایر نواحی مثل جنوب شرقی ایالات متحده، معمولاً به‌صورت تک‌گیر دیده می‌شوند. بیماریزایی این تومور در بخش ۶ این کتاب شرح داده شده است. ویروس HTLV-1 علاوه بر اینکه این توان را دارد که بدخیمی لنفاوی را به‌وجود آورد، می‌تواند باعث بروز پاراپلازى اسپاستیک گرمسیری (فلجی ناقص اندام‌های تحتانی همراه با سفتی ماهیچه‌ای)، که نوعی بیماری از بین برنده میلین می‌باشد و دستگاه عصبی مرکزی و نخاع شوکی را گرفتار می‌سازد، نیز گردد.

لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان با ضایعات پوستی، بزرگی غدد لنفاوی، کبد و طحال بزرگ، افزایش کلسیم در خون و وجود تعداد متغیری لنفوسیتوز همراه است. علاوه بر لنفوسیت‌های T با

• شایع‌ترین نوع در بالغین لنفوم‌های غیرهوچکینی بوده که از سلول‌های B مرکز زایگر منشأ می‌گیرند.

لوسمی لنفوبلاستیک حاد/ لنفوم

• این تومورها، دارای قدرت تهاجمی بسیار بالایی بوده و همراه با علائم و نشانگان نارسایی مغزاستخوان یا توده‌هایی با رشد سریع، تظاهر می‌نمایند.

• سلول‌های نئوپلازیک و توموری، اغلب دارای تغییرات ژنتیکی می‌باشند که سبب توقف تمایز و تجمع بلاست‌های نارس و بدون عملکرد می‌شوند.

• شایع‌ترین نوع آنها در بزرگسالان لنفوم‌های منشأ گرفته از سلول‌های B مراکز زایگر می‌باشند.

لنفوم لنفوسیتیک با سلول‌های کوچک / لوسمی لنفوسیتیک مزمن

• تومور سلول‌های B بالغ و رسیده، معمولاً با درگیر نمودن مغزاستخوان و غدد لنفاوی خود را نشان می‌دهند.

• اغلب سیری آرام و بی سر و صدا دارند و معمولاً همراه با ناهنجاری‌های ایمنی از نوع افزایش حساسیت ابتلا به عفونت‌ها و اختلالات خودایمنی هستند.

لنفوم فولیکولی

• در این لنفوم، سلول‌های توموری، طرح رشد سلول‌های B مراکز زایگر طبیعی را پیگیری می‌کنند. در اغلب موارد، ناهنجاری‌های کروموزومی مثل جابجایی کروموزومی 14;18 در آنها دیده می‌شود که منجر به بروز بیش از حد BCL2 می‌شوند.

لنفوم با سلول‌های MANTLE

• این تومورها سلول‌های B بالغ، اغلب با بیماری پیشرفته همراه با درگیری غدد لنفاوی، مغز استخوان و نواحی خارج لنفاوی مثل روده بروز می‌کنند.

• همراه بودن آنها با جابجایی کروموزومی 11;14 منجر به بروز بیش از حد سیکلین D₁ می‌گردد. سیکلین D₁ عاملی است که پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می‌کند.

لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج گرهی

• تومورهای سلول B بالغ بوده که از نواحی خارج گرهی برخاسته و همراه با آماس مزمن ناشی از خود ایمنی یا عفونت (مثل هلیکوباکتر پیلوری) می‌باشد.

شاخص سطحی CD4⁺، سلول‌های لوسمی با شاخص سطحی CD25 و زنجیره α گیرنده IL-2 را بارز می‌نمایند. در اغلب بیماران تومور بسیار مهاجم و دارای پیشروی سریعی می‌باشد و به درمان به‌طور ضعیفی پاسخ می‌دهد. میانگین بقاء عمر حدود ۸ ماه می‌باشد.

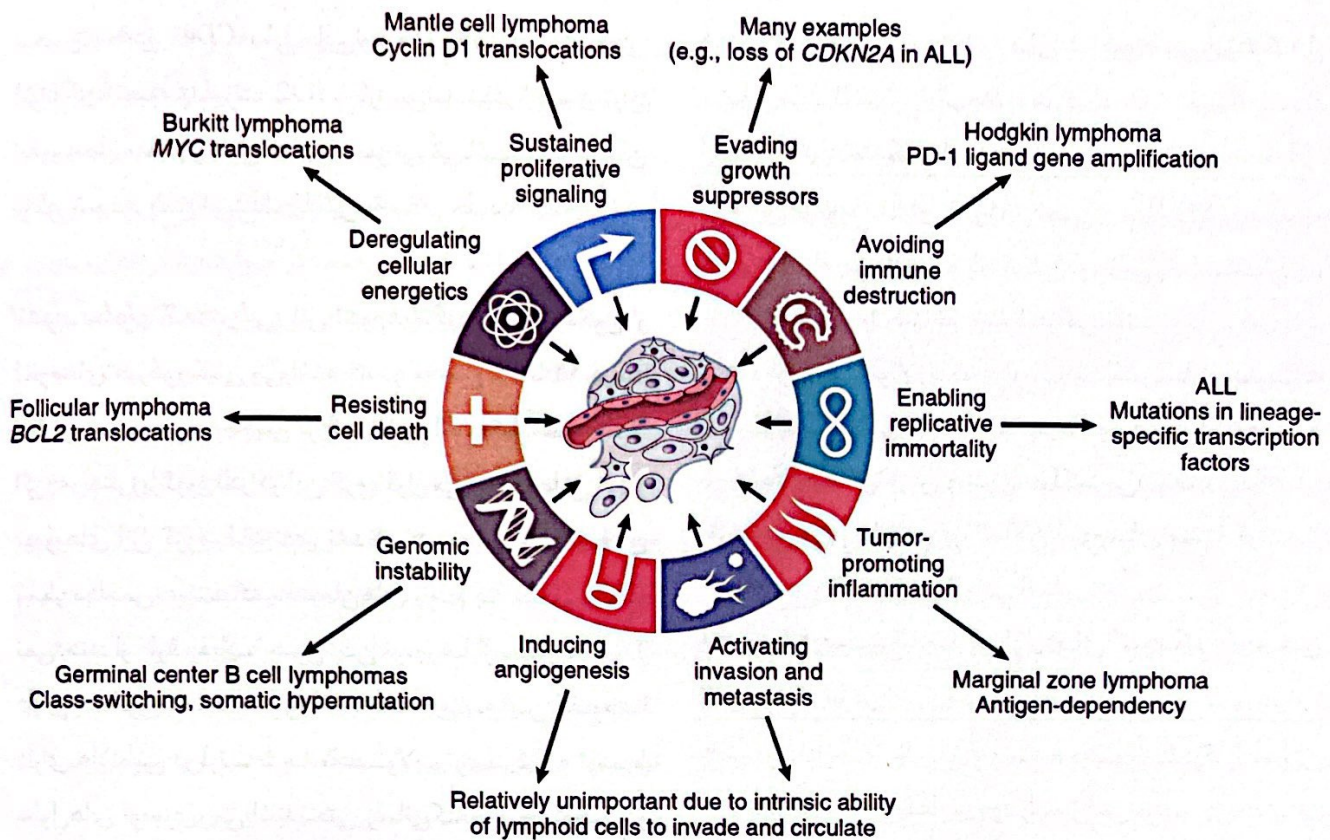
لنفوم سلول T محیطی. این لنفوم‌ها، گروهی ناهمگون از لنفوم‌های غیرهوچکینی می‌باشند که در مجموع ۱۰ تا ۱۵ درصد از لنفوم‌های غیرهوچکینی بزرگسالان را تشکیل می‌دهند. اگرچه، چند زیرگروه نادر در این گروه قرار می‌گیرند، ولی اکثر تومورهای این گروه طبقه‌بندی نشده‌اند. در مجموع تومورهای بسیار مهاجمی هستند که به درمان‌های رایج به خوبی پاسخ نمی‌دهند. از طرف دیگر چون این تومورها از سلول‌های T دارای عملکرد منشأ می‌گیرند، اغلب مبتلایان به این لنفوم‌ها دارای علائمی در ارتباط با محصولات تولید شده توسط سلول‌های توموری، می‌باشند، حتی زمانی که تومور کوچک و محدود باشد.

قبل از اینکه بررسی نئوپلاسم‌های لنفوئیدی را به پایان بریم، لازم است که خلاصه‌ای از شیوه جهش‌های ایجاد شده در موارد خاصی که منجر به تغییراتی به‌خصوص در رفتار سلولی می‌شود و مورد خاصی از سرطان را نشان می‌دهند، ذکر شود (شکل ۲۵-۱۲). چنین تغییراتی نه تنها از نظر نشان دادن اساس بیماری‌زایی مهم است، بلکه به‌طور فزاینده‌ای بر اهداف درمانی مؤثر می‌باشد، نظیر پادتن‌هایی که PD-1 را مسدود می‌سازند (لنفوم هوچکین) و داروهایی که ضد BCL2 عمل می‌کنند (لنفوم فولیکولر و سایر تومورهای سلول B).

خلاصه

نئوپلاسم‌های لنفاوی

- براساس سلولی که از آن منشأ گرفته‌اند و نیز مرحله تمایز، تقسیم‌بندی می‌گردند.
- شایع‌ترین نوع آنها در کودکان، لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد می‌باشد که از سلول‌های پیش‌ساز B و T منشأ می‌گیرند.



شکل ۲۵-۱۲. نمائی شمائی از شاه علامت‌های نمونه‌هایی به‌خصوص از نئوپلاسم‌های لنفوئیدی. برخی از بهترین راهکارهای شناسایی بیماری‌های بدخیم لنفوئیدی در این تصویر خلاصه شده، نشان داده شده است، از جمله اختلال در تنظیم MYC در لنفوم بورکیت (که منجر به سوخت و ساز واریورگ و رشد سریع سلول می‌گردد)؛ اختلال در تنظیم BCL2 در لنفوم فولیکولر (که منجر به مقاومت در برابر آپوپتوز می‌گردد)؛ تقویت ژن لیگاند PD-1 در لنفوم هوچکین (که منجر به گریز از ایمنی میزبان می‌گردد)؛ حوادثی که منجر به فقدان نظارت بر چرخه سلولی می‌گردد (بازآرایی مجدد سیکلین D1 در لنفوم سلول مانتل و فقدان ژن CDK2A در لوسمی لنفوبلاستیک حاد [ALL])؛ جهش‌های ایجاد شده در عوامل مختلف نسخه‌برداری، مخصوصاً در ALL که منجر به توقف تمایز و افزایش تجدید دوباره «سلول‌های بنیادی لوسمی» می‌گردد؛ و تحریک مزمن ایمنی در لنفوم ناحیه حاشیه‌ای. در مقابل، به جهت اینکه سلول‌های لنفوئیدی به‌طور طبیعی در سراسر بدن در حال گردش هستند، فشار نسبتاً کمی در بدخیمی‌های لنفوئیدی برای انحراف از افزایش رگسازای یا فعال شدن تهاجم و متاستاز، وجود دارد.

از لنفوم‌های فولیکولی منشأ می‌گیرند و دارای جابجایی کروموزومی (14;18) می‌باشند و بدین نحو باعث درگیری ژن BCL₂ می‌شود.

لنفوم بورکیت

- این تومور، بسیار مهاجم بوده و از لنفوسیت‌های B بالغ منشأ می‌گیرند و در اغلب موارد از نواحی خارج گرهی منشأ می‌گیرند.
- تقریباً همیشه در این نوع از لنفوم‌ها، جابجایی‌هایی در پروتوآنکوژن *myc* وجود دارد.
- سلول‌های توموری در اغلب موارد، به‌صورت نهفته، آلوده به ویروس EB می‌باشند.

- اغلب موضعی بودن طولانی مدت عامل محرک آماسی موجب بروز تومور می‌گردد، که اگر برداشته شود ممکن است تومور از بین برود.

لنفوم منتشر با سلول‌های بزرگ B

- این گروه از لنفوم‌ها، گروهی ناهمگون از تومورهای سلول B بالغ را تشکیل می‌دهند که از نظر ریخت‌شناختی متشکل از سلول‌های بزرگی بوده و سیر بالینی مهاجمی شبیه به‌هم دارند و شایع‌ترین نوع لنفوم‌ها را تشکیل می‌دهند.
- در این تومورها، بازآرایی مجدد یا جهش ژن BCL6 از همراهان شناخته شده به حساب می‌آیند. تقریباً یک سوم آنها

پیش‌سازهای دیس‌پلازیک و در خون محیطی آنها سیتوپنی‌ها، دیده می‌شود.

اگرچه بررسی این سه گروه، آغاز خوبی برای شناخت آنها می‌باشد ولی در برخی از مواقع مجزا ساختن نئوپلاسم‌های میلوئیدی از یکدیگر کار آسانی نیست. در بیشتر موارد هر دو سندرم‌های میلودیسه‌پلازیک و نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو به لوسمی میلوئیدی حاد، AML، تبدیل می‌شوند، و همچنین برخی از نئوپلاسم‌ها، هم ویژگی‌های سندرم‌های میلودیسه‌پلازیک و هم نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو را دارا می‌باشند. با علم به اینکه تمام نئوپلاسم‌های میلوئیدی از سلول‌های بنیادی خونساز منشأ می‌گیرند، جای تعجب نیست که اختلالات آنها نیز ارتباط نزدیکی با هم داشته باشند.

در حال حاضر قبول دارند که AML و MDS از یک سلول پیش‌ساز بدون علامت به عنوان خونساز دودمانی با پیش‌آگهی نامشخص (CHIP) منشأ می‌گیرند. CHIP، علیرغم اینکه دارای یک یا چندین جهش اکتسابی در سلول‌های میلوئیدی موجود در مغز استخوان است ولی دارای شمارش گویچه‌های خونی طبیعی می‌باشد. CHIP به وضوح به طرف یک نئوپلاسم گویچه سفید با فرکانس ۱٪ در سال پیشرفت کرده و عامل خطر مهمی برای ایجاد بیماری قلبی عروقی محسوب می‌شود (بخش ۱۰).

لوسمی میلوئیدی حاد

لوسمی میلوئیدی حاد (AML)، اغلب بزرگسالان با میانگین سنی ۵۰ سال را مبتلا می‌سازد. همانگونه که بعداً درباره آن بحث خواهد شد، اختلالی است که شدیداً ناهمگون می‌باشد. علائم و نشانگان آن شباهت به علائمی دارد که در لوسمی‌های لنفوبلاستی حاد وجود داشت، و معمولاً ناشی از جایگزینی بلاست‌های لوسمیک به جای اجزاء و سلول‌های طبیعی مغز استخوان می‌باشد. علائمی مثل خستگی، رنگ‌پریدگی خونریزی‌های غیرطبیعی و عفونت‌ها، در بیمارانی که به‌تازگی بیماری آنها تشخیص داده شده و یا اینکه چند هفته‌ای از آغاز بیماری آنها گذشته است، مشاهده می‌شود. در مجموع نسبت به لوسمی لنفوبلاستی حاد، بزرگی طحال و همچنین بزرگی غدد

میلولوم متعدد

- این تومور از منشأ پلاسماسل‌ها بوده و اغلب به‌صورت ضایعات انهدامی در استخوان‌ها، همراه با شکستگی‌های آسیب‌شناختی و افزایش کلسیم خون، تظاهر می‌کند.
- پلاسموسیت‌های توموری در بیشتر مواقع باعث سرکوب نمودن ایمنی وابسته به تومور طبیعی شده و ایمونوگلوبولین‌هایی را ترشح می‌کنند که اغلب برای کلیه حالت سمی دارند (پروتئین بنس - جونز).

لنفوم هوچکین

- این نوع از تومورهای لنفاوی، اغلب حاوی لنفوسیت‌های واکنشی و درشتخوارها و سلول‌های استرومایی می‌باشند.
- سلول‌های بدخیم رید - اشتنبرگ، درصد کمی از سلول‌های توده توموری را تشکیل می‌دهند.

نئوپلاسم‌های میلوئید

نئوپلاسم‌های میلوئیدی از سلول‌های بنیادی خونساز مستقر در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و با ایجاد تکثیر، جایگزین سلول‌های طبیعی مغز استخوان می‌گردند. در مجموع سه دسته نئوپلاسم‌های میلوئیدی وجود دارند:

(۱) در لوسمی‌های حاد میلوئیدی (AML)، سلول‌های نئوپلازیک در یکی از مراحل اولیه تکاملی خود متوقف می‌گردند. سلول‌های نابالغ میلوئیدی (بلاست‌ها) در مغز استخوان انباشته شده و جایگزین سلول‌های طبیعی آن می‌گردند و معمولاً در جریان خون محیطی به گردش درمی‌آیند.

(۲) در اختلالات میلوپرولیفراتیو، رده اجدادی سلول‌های نئوپلازیک ظرفیت تمایز نهائی خود را حفظ می‌کند اما دچار رشد بیش از حد یا تنظیم نشده می‌گردد. در اغلب موارد، افزایش در یک یا چند سلول نهائی (گویچه‌های قرمز، پلاکت‌ها و یا گرانولوسیت‌ها) در خون محیطی دیده می‌شود.

(۳) سندرم‌های میلودیسه‌پلازیک (MDS)، اختلالاتی هستند که در آنها تمایز نهائی رخ می‌دهد ولی به‌صورت غیرموثر و مختل شده، و به همین علت، در مغز استخوان این مبتلایان

حتی از ATRA که به تنهایی داده می‌شود، موثرتر بوده و در بیش از ۸۰٪ از بیماران منجر به بهبودی آنها گردیده است. مورد فوق یک نمونه مهم از درمان بسیار مؤثری است که بر علیه نقص مولکولی اختصاصی یک تومور عمل می‌کند.

مطالعات دیگری که با آزمایش بر روی موش صورت گرفته نشان داد که عوامل نسخه‌برداری جهش یافته که در AML وجود دارند، در حدی نیستند که بتوانند باعث بیماری شوند. جهش‌های مستعدکننده دیگری که در سایر ژن‌های تیروزین کینازی و RAS اتفاق می‌افتد، در این بیماری شناسایی شده‌اند.

شناسایی توالی‌بندی ژنوم‌های AML، جهش‌های زیادی را در ژن‌هایی که به‌طور مستقیم بر روی اپی‌ژنوم اثر می‌گذارد، نشان داد. بر همین اساس پیشنهاد می‌گردد که انحرافات اپی‌ژنتیکی در بروز AML نقشی محوری دارد. به عنوان مثال، در حدود ۱۵ تا ۲۰٪ از AML، با جهش‌هایی در ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) همراه هستند. در چنین تومورها، یک اونکومتابولیت توسط پروتئین جهش یافته IDH ساخته می‌شود که عملکرد آنزیم‌هایی را که تنظیم کننده اپی‌ژنوم می‌باشند و در تمایز سلول‌های میلوئیدی دخالت می‌کنند، متوقف می‌سازند (در بخش ۶ بحث شد). ممانعت‌کننده‌های جهش IDH، از تهیه اونکومتابولیت جلوگیری کرده و اغلب منجر به فروکش بیماری در این نوع به‌خصوص از زیر گروه مولکولی AML می‌گردد.

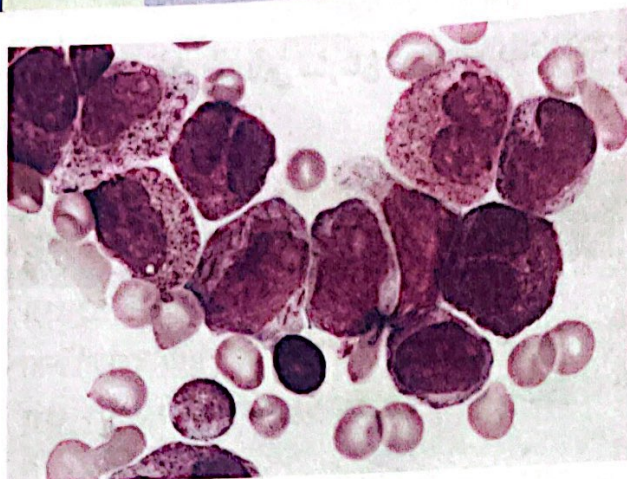
ریخت‌شناختی

براساس تعریف، در صورتی که بلاست‌های میلوئیدی یا پرومیلوسیت‌ها، بیش از ۲۰٪ از جمعیت سلولی مغز استخوان را تشکیل دهند، بیمار مبتلا به AML می‌باشد. میلو بلاست‌ها (پیش‌سازهای گرانولوسیت‌ها)، هسته‌ای ظریف داشته، سه تا پنج هستک و نیز در سیتوپلاسم خود ذراتی آزرروفیلی دارند (شکل ۲۶-۱۲) میله‌های اوئر، به‌شکل ساختمان‌هایی میله‌ای شکل و قرمز رنگ، ممکن است در میلو بلاست‌ها یا سلول‌های تمایز یافته‌تر دیده شوند. این میله‌ها، مخصوصاً در لوسمی پرومیلوسیتی حاد، به تعداد فراوان دیده می‌شوند (شکل ۲۷-۱۲). این میله‌ها برای

لنفای در آنها کمتر می‌باشد و نیز به‌ندرت لوسمی میلوئیدی حاد به‌صورت یک توده مجزای بافتی (تحت عنوان سارکوم گرانولوسیتی نامیده می‌شود) بروز می‌کند. امروزه طبقه‌بندی AML را براساس یافته‌های ریخت‌شناختی، هیستوشیمیائی، ایمونوفنوتیپی و کاریوتیپی انجام می‌دهند. در میان این بررسی‌ها، نتایج حاصل از تغییرات کاریوتیپی، بهترین معیار برای تعیین پیش‌آگهی بیماری و عاقبت بیمار محسوب می‌شود.

بیماری‌زایی

در بیشتر موارد، بروز جهش در عوامل نسخه‌برداری که برای تمایز طبیعی سلول‌های میلوئیدی لازم است منجر به بروز AML می‌شود. این جهش‌ها در تمایز سلول‌های میلوئیدی دخالت کرده و باعث تجمع سلول‌های نابالغ یا بلاست‌ها در مغز استخوان می‌گردند. در لوسمی پرومیلوسیتی حاد، وجود جابجائی (15;17) توجه بسیاری از محققین را به خود جلب نموده است. این نوع جابجائی، باعث می‌گردد که ژن گیرنده α اسید رتینوئیک (RARA) که بر روی کروموزوم شماره ۱۷ قرار دارد با شدن PML که بر روی کروموزوم ۱۵ قرار دارد، جابجا گردد. نتیجه این جابجائی سبب بروز ژن الحاقی PML/RAR α گردیده که تمایز رده اجدادی میلوئیدی را در مرحله پرومیلوسیت متوقف می‌سازد و به احتمال زیاد این عمل توقف‌سازی را از طریق مهار عملکرد گیرنده‌های اسید رتینوئیک طبیعی انجام می‌دهد. در صورتی که ترکیبات اسید رتینوئیک تمام ترانس (ATRA) که یک ترکیب مشابه ویتامین A (بخش ۷) می‌باشد، در حد فارماکولوژیک (داروشناختی) داده شود، پرومیلوسیت‌های نئوپلازیک به‌سرعت تکامل خود را به سمت نوتروفیل‌ها ادامه داده و کامل می‌گردند. به همین دلیل است که درمان به‌وسیله ATRA به‌سرعت منجر به پاکسازی سلول‌های توموری می‌شود. اثر این ترکیب بسیار اختصاصی می‌باشد. AML‌هایی که توام با جابجائی RARA نباشند، به ATRA جواب نمی‌دهند. بررسی‌های اخیر نشان داده است که ترکیب ATRA و تری‌اکسیدآرسنیک، که نمکی است که باعث تخریب ماحصل ژن الحاقی PML/RARA می‌گردد،

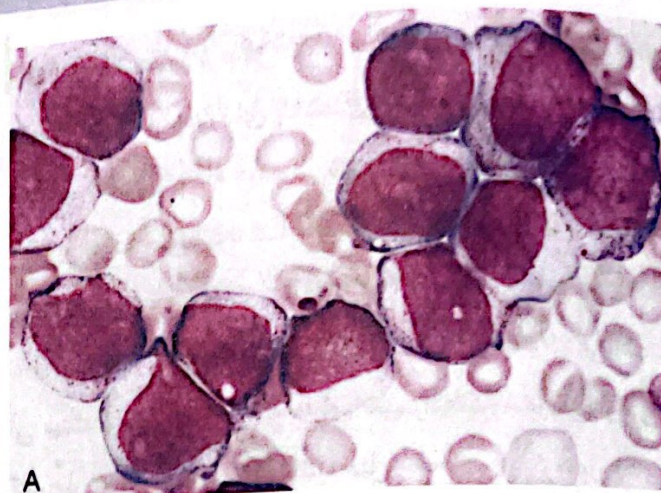


شکل ۲۷-۱۲. نمائی از لوسمی پرومیلوسیتی حاد، در آسپیراسیون مغز استخوان. همانگونه که مشاهده می‌شود، پرومیلوسیت‌های نئوپلازیک، دارای دانه‌های آزروفیل متعدد و غیرطبیعی می‌باشند. از یافته‌های مشخص دیگر از جمله تصویر یکی از سلول‌ها در مرکز زمینه که حاوی میله‌های سوزنی‌شکل اوثر می‌باشد، می‌توان اشاره کرد.

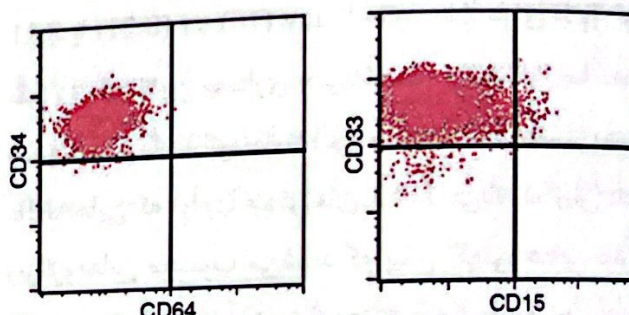
می‌باشند که بسیاری از آنها از سندرم‌های میلودیسپلازیک به‌وجود می‌آیند؛ (۳) این گروه شامل AML‌هایی می‌باشند که به دنبال شیمی‌درمانی ژنوتوکسیک به‌وجود می‌آیند؛ و بالاخره گروه (۴) AML‌هایی هستند که هیچگونه از ویژگی‌های گفته شده در فوق را دارا نمی‌باشند. این گروه آخر، براساس رده اصلی تمایزی که تومور بروز می‌کند، به دسته‌های فرعی تقسیم می‌شوند.

ایمنوفنوتیپ. شاخص‌های ایمن‌شناختی که در سطح سلول‌های توموری در AML بروز می‌کنند، ناهمگون می‌باشند. اغلب سلول‌های توموری ترکیبی از پادگن‌های مرتبط با رده میلوئیدها مثل CD13، CD14، CD15، CD64 یا CD117 (KIT) را بارز می‌سازند. CD34 یک شاخص سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد که اغلب بر روی میلوبلاست‌ها وجود دارد. شناخت این شاخص‌ها در افتراق AML از ALL و نیز شناخت AML‌هایی که دارای حداقل تمایز هستند، از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشند.

نماهای بالینی. اغلب بیماران در طی چند هفته یا چند ماه پس از شروع بیماری با شکایت از علائم کم‌خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی و خستگی قابل توجه، تب و خونریزی‌های



A



B

C

شکل ۲۶-۱۲. لوسمی لنفونید حاد (AML). (A) نمائی میکروسکوپی از میلوبلاست‌ها با کروماتین ظریف هسته‌ای و هستک مشخص و گرانول‌های آزروفیلی سیتوپلاسمی. (B) و (C). نماهایی از نتایج فلوسیتومتری برای AML که در شکل (A) آمده را نشان می‌دهند. سلول‌های تومور برای شاخص CD34 و شاخص‌های CD33 و CD15 برای (زیر مجموعه) سلول‌های بنیادی دودمان میلوئیدی، مثبت می‌باشند.

میلوبلاست‌های نئوپلازیک اختصاصی بوده و در صورتی که دیده شوند، یک معیار تشخیصی مهمی محسوب می‌شوند. در سایر زیرگروه‌های AML، مونوبلاست‌ها، اریتروبلات‌ها یا مگاکاریوسیت‌ها، از ارجحیت برخوردار می‌باشند.

طبقه‌بندی ژنتیکی. رده سلولی و بلوغ سلول‌ها، AML‌ها از تنوع زیادی از نقطه‌نظر برخوردار می‌باشند. سازمان بهداشت جهانی با تکیه بر تمام این نکات AML‌ها را به چهار گروه تقسیم کرده است (جنول ۱۱-۱۲): (۱) در این گروه، AML‌هایی دیده می‌شوند که توام با خطاهای ژنتیکی به‌خصوصی می‌باشند، و به همین دلیل از نقطه نظر پیش‌بینی عاقبت بیمار و درمان بیماری، از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار می‌باشند؛ (۲) در این گروه AML‌هایی توام با دیسپلازی

جدول ۱۱-۱۲: رده‌بندی سازمان بهداشت جهانی جهت لوسمی میلوژنی حاد

رد	پیش‌آگهی
I. AML با جابجائی‌های مکرر کروموزومی	
AML با $t(8;21)(q22;q22)$ ؛ ژن الحاقی	خوب
RUNX1/RUNX1	
AML با $inv(16)(p13;q22)$ ؛ ژن الحاقی	خوب
CBFB/MYH11	
AML با $t(15;17)(q22;q21.1)$ ؛ ژن الحاقی	خوب
PML/RARA	بد
AML با $t(11q23;variant)$ ؛ ژن الحاقی MLL	متغیر
AML با NPM1 دچار جهش	
II. AML همراه با دیسپلازی چند رده‌ای	
همراه با سندرم میلودیسپلازی قبلی	بسیار بد
بدون سندرم میلودیسپلازی قبلی	بد
III. AML در ارتباط با درمان	
در ارتباط با عوامل الکیلان	بسیار بد
در ارتباط با اپی‌بودوفیلوتوکسین	بسیار بد
IV. AML رده‌بندی نشده	
زیرگروه‌هایی براساس وسعت درگیری و نوع تمایز (مثل میلوپستی، مونوسیتی)	متوسط

درگیری بافت‌های نرم در AML نسبت به ALL کمتر قابل توجه است، اما تومورهای با تمایز منوسیتی اغلب در پوست (لوسمی جلدی) و لته دیده می‌شوند. گسترش به دستگاه عصبی مرکزی دیده می‌شود اما نسبت به ALL از شیوع کمتری برخوردار است.

لوسمی میلوژنی حاد همچنان یک بیماری مخرب می‌باشد. آن دسته از تومورهای که دارای تغییرات کروموزومی از نوع کم‌خطر «شانس خوب» هستند، مثل جابجائی در کروموزوم‌های 8;21 یا $t(8;21)$ و $inv(16)$ تا حدود ۵۰٪ دارای طول عمر طولانی و بدون بیماری می‌باشند. در مجموع با کمک شیمی‌درمانی‌های رایج بقاء عمر بین ۳۰-۱۵٪ بیشتر نیست. AML‌هایی که توأم با جهش‌های TP53 می‌باشند، از آن دسته زیرگروه‌هایی محسوب می‌شوند که پیش‌آگهی خوبی ندارند. یک امید تازه و نقطه روشنی که در نتیجه‌گیری‌های بهتر در درمان لوسمی پرومیلوسیتی حاد به دست آمده، درمان هدفمند به‌وسیله کاربرد ATRA و نمک‌های آرسنیک می‌باشد. تعداد روزافزونی از مبتلایان به AML با به‌کارگیری از روش‌های تهاجمی‌تر، مثل پیوند مغز استخوان آلوژنی درمان می‌شوند. که در برخی از نتایج درمانی خوبی داشته است.

سندرم‌های میلودیسپلازیک

اصطلاح سندرم میلودیسپلاستیک به گروهی از اختلالات دودمانی سلول بنیادی اطلاق می‌گردند که با نقص بلوغ توأم با خونسازی غیرمؤثر و خطر بالای دگرگونی به سمت AML، مشخص می‌گردند.

در این سندرم‌ها، مغز استخوان به‌طور کامل یا نسبی توسط سلول‌های تک‌دودمانی از یک سلول بنیادی تغییر شکل یافته که دارای چند ظرفیت می‌باشد، انباشته شده است که این سلول‌ها این توان را دارند که به گویچه‌های قرمز، گرانولوسیت‌ها و پلاکت‌ها، به‌گونه‌ای غیرمؤثر و مختل، تمایز یابند. در نتیجه در اغلب موارد مغز استخوان پرسلول بوده و یا اینکه تعداد سلول‌های آن، طبیعی است، در حالی که خون محیطی یک یا چند گونه سیتوپنی را نشان می‌دهد. دودمان

خودبه‌خود مخاطی و جلدی مراجعه می‌نمایند. همان‌گونه که قبلاً بدان اشاره شد، این یافته‌ها بسیار شبیه به آنچه که در ALL دیده می‌شوند، می‌باشند. ترومبوسیتوپنی منجر به بروز دیاتزهای خونریزی‌دهنده می‌گردد. پتشی‌ها و اکیموزهای جلدی، خونریزی‌های سروزی در پوشش حفرات بدن و احشاء، و خونریزی‌های مخاطی در لثه و مجاری ادراری شایع می‌باشند. سلول‌های لوسمیک عوامل پروکواگولان و فیبرینولیتیک را، مخصوصاً در AML‌هایی که همراه با جابجایی کروموزوم‌های ۱۷:۱۵ $t(15;17)$ می‌باشند آزاد می‌سازند و تمایل به خونریزی را در این بیماران تشدید می‌کنند. عفونت‌ها شایع بوده و اغلب بر اثر عوامل فرصت‌طلب نظیر قارچ‌ها، پسودومونا، و عوامل هم‌سفره می‌باشند. به‌طور معمول علائم و نشانگان وابسته به

جمله منوزومی‌های ۵ و ۷، حذف‌شدگی ۵q و ۷q و ۲۰q و تری‌زومی ۸ می‌باشند.

ریخت‌شناختی

در MDS ها، مغز استخوان توسط سلول‌های پیش‌ساز خونی که دارای ظاهری غیرطبیعی می‌باشند انباشته شده است. برخی از اختلالات رایج‌تر عبارتند از: پیش‌سازهای اریترئوئیدی شبه مگالوبلاست، همانند همان‌هایی که در کم‌خونی‌های مگالوبلاستی دیده می‌شوند، اشکال اریترئوئیدی توام با رسوب آهن در داخل میتوکندری‌ها (سیدروبلاست‌های حلقوی)، پیش‌سازهای گرانولوسیتی که دارای گرانول یا بلوغ هسته‌ای غیرطبیعی می‌باشند، و مگاکاریوسیت‌های کوچک که حاوی هسته‌هایی منفرد و کوچک و یا هسته‌های متعدد جدا از هم می‌باشند.

نماهای بالینی. MDS اغلب به عنوان بیماری نادری تلقی می‌شود اما در واقع شایع‌تر از AML بوده و سالانه حدود ۱۵ هزار بیمار، در ایالات متحده گزارش می‌شود. اکثر مبتلایان بین سنین ۵۰ تا ۷۰ سال دارند. به علت وجود سیتوپنی (در گذشته پان‌سیتوپنی به کار برده می‌شد که اصطلاح بهتری بود = مترجم)، اغلب مبتلایان از عفونت‌ها، علائم مرتبط با کم‌خونی و خونریزی، در زحمت بودند. روش‌های متداول شیمی‌درمانی، چندان مثر نمی‌باشند، شاید به این علت باشد که MDS ها در زمینه‌ای از آسیب سلول‌های بنیادی به وجود می‌آیند. در ۱۰ تا ۴۰ درصد از موارد،

تغییر به طرف AML دیده می‌شود. پیش‌آگهی در این بیماران کاملاً متغیر بوده و میانگین بقاء عمر بین ۹ تا ۲۹ ماه است و با افزایش بلاست‌ها در مغز استخوان و یا وجود تغییرات ژنتیکی در سلول و یا جهش در TP53، وضع بدتر می‌شود.

نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو

یکی از ویژگی‌های بیماری‌های نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو حضور تیروزین کینازهای جهش یافته است که منجر به فعال سازی آنها شده، و یا انحرافات اکتسابی دیگری که در مسیرهای

سلول بنیادی غیرطبیعی که در مغز استخوان وجود دارد، از نظر ژنتیکی کاملاً ناپایدار بوده و به همین دلیل باعث به دست آوردن جهش‌های بیشتر و در نهایت تغییر به سمت AML پیدا می‌کنند و در بیشتر موارد علت مشخصی ندارند و به طور نهان‌زاد بروز می‌کنند اما در برخی از موارد به دنبال شیمی‌درمانی با عوامل الکیلان یا تماس با پرتوهای یونیزه کننده که برای درمان به کار گرفته می‌شوند، به وجود می‌آیند.

بیماری‌زایی

آگاهی‌های جدید و مهمی با بررسی توالی ژنومی در AML به دست آمده است که طی آن تعدادی از ژن‌های با جهش مجدد را شناسایی کرده است. این ژن‌ها را می‌توان به سه دسته عمده عملکردی تقسیم کرد:

- عوامل اپی‌ژنتیک. جهش‌های زیادی مشابه عوامل ژنتیکی در AML دچار جهش گردیده‌اند از جمله عواملی که متیله شدن DNA و تغییر هیستون را تنظیم می‌کنند، بنابراین همانند AML به نظر می‌رسد اختلال به وجود آمده در تنظیم اپی‌ژنومی در ایجاد MDS از اهمیت برخوردار است.
 - عوامل اتصال RNA. زیرگروهی از تومورها دارای جهش‌هایی می‌باشند که عوامل متصل کننده به RNA را گرفتار کرده‌اند که این جهش را برای تغییر در پردازش DNA پیشنهاد می‌کنند. آنها به طور شایع همراه با سیدروبلاست‌های حلقوی می‌باشند، شکلی کلاسیک از دیسپلازی که در برخی از زیرگروه‌های MPS دیده می‌شوند.
 - عوامل نسخه‌برداری. این جهش‌ها آن دسته از عوامل نسخه‌برداری را که برای شکل‌گیری سلول‌های میلوژنی مورد نیاز است را گرفتار می‌سازند و ممکن است منجر به تمایزی غیرمعمول، که از خصوصیات MPS می‌باشد، گردد.
- به علاوه، تقریباً در ۱۰٪ از MPS ها، جهش‌های عملکردی در ژن سرکوبگر TP53 دیده نمی‌شود، که در ارتباط با حضور مجموعه کاربوتیپی بوده و دارای علائم بالینی کمی می‌باشد. در هر دو مورد MPS های اولیه و MPS هایی که در ارتباط با درمان به وجود می‌آیند، همراه با انحرافات کروموزومی عود کننده، از

لوسمی میلوئید مزمن

لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)، به طور اولیه، اغلب بالغین بین سن ۲۵ تا ۶۰ سال را گرفتار می‌سازد. حداکثر زمان بروز آن دهه‌های چهارم و پنجم زندگی می‌باشد. سالانه، در حدود ۴۵۰۰ مورد جدید این بیماری، در ایالات متحده تشخیص و گزارش می‌شود.

بیماری‌زایی

CML از نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو دیگری است که با حضور ژن BCR-ABL مشتق شده از پروتئین‌های ژن BCR بر روی کروموزوم‌های ۲۲ و ژن ABL بر روی کروموزوم ۹، مشخص می‌گردد. در ۹۵٪ از بیماران، وجود ژن الحاقی BCR/ABL ناشی از جابجائی متعادلی است که بین کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ (9;22) t اتفاق افتاده است که در جریان این جابجائی، ABL از روی کروموزوم شماره ۹ به جایگاهی در مجاورت BCR بر روی کروموزوم شماره ۲۲، انتقال می‌یابد. در ۵٪ از موارد باقی مانده، ژن الحاقی نتیجه آرایش مجدد سیتو ژنتیکی مخفی و یا پیچیده که بیشتر از دو کروموزوم را در بر می‌گیرد، می‌باشد. ژن الحاقی BCR/ABL در سلول‌های پیش‌ساز گرانولوسیت‌ها، اریترئوئیدها، مگاکاریوسیت‌ها و سلول‌های B و نیز در بسیاری از پیش‌سازهای سلول‌های T وجود دارند. این یافته مدرکی قاطع برای اینکه CML از سلول‌های بنیادی خونساز تغییر شکل یافته منشأ می‌گیرد، می‌باشد. اگر چه وجود کروموزوم فیلادلفیا (PH)، به شدت بیانگر وجود CML می‌باشد، اما در ۲۵٪ از بالغین مبتلا به ALL با منشأ سلول‌های B و نیز زیر گروه کوچکی از AML نیز، مشاهده می‌گردند.

همان‌گونه که در بخش ۶ شرح داده شد، ژن BCR-ABL، پروتئینی را رمزگذاری می‌کند که حاوی بخش‌هایی از BCR و محدوده تیروزین کیناز ABL می‌باشد. سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی طبیعی، برای اینکه رشد و بقاء پیدا کنند به پیام‌های عوامل رشد گیرنده‌های آن‌ها، وابسته می‌باشند، و حال آنکه پیش‌سازهای لوسمی میلوئیدی مزمن، به این پیام‌ها نیاز کمتری دارند. این کاهش وابستگی به عامل رشد ناشی از حضور

پیام‌دهی به وجود می‌آید که منجر به آزاد شدن عامل رشد می‌گردد. چنین برداشتی برای به وجود آمدن بیش از حد سلول‌های میلوئیدی توجیه قانع‌کننده‌ای به حساب می‌آید، و از طرف دیگر از نقطه نظر درمانی به علت وجود مهارکننده‌های تیروزین کینازی، اهمیت خاصی را دارا می‌باشند. پیش‌سازهای نئوپلازیک، دوست دارند به طور ثانویه به اعضاء خونساز (مثل طحال، کبد، غدد لنفاوی) انتشار یافته و منجر به بزرگی کبد و طحال گردند (به علت عمل خونسازی در خارج از مغز استخوان). در این گروه از اختلالات، چهار دسته اصلی شناخته شده است که عبارتند از: لوسمی میلوئید مزمن (CML)، پلی‌سیمی حقیقی، میلو فیبروز اولیه و ترومبوسیتوپنی اساسی. ویژگی‌های متمایز آنها در زیر فهرست شده است.

- تشخیص افتراقی CML از سایر اشکال این اختلالات با وجود یک ناهنجاری مشخص، یعنی حضور ژن الحاقی BCR/ABL، که باعث تولید تیروزین کیناز فعال BCR/ABL می‌گردد، داده می‌شود.
- شایع‌ترین ناهنجاری ژنتیکی در نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو که BCR/ABL منفی دارند، جهش در تیروزین کیناز jAK2 می‌باشد که تقریباً در تمام موارد پلی‌سیمی حقیقی وجود داشته و در حدود ۵۰٪ از موارد میلو فیبروز اولیه و ترومبوسیتوپنی اساسی دیده می‌شود.
- در انواع نادرتر دیگر نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو که همراه با جهش‌های فعال‌کننده در سایر تیروزین کینازها هستند، مثل گیرنده‌های آلفا و بتای عامل رشد مشتق از پلاکت مشاهده می‌شود.

علاوه بر این، تمام نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو، توانائی متغیری برای ورود به «مرحله سوخته»، همانند میلو فیبروز اولیه یا «بحران بلاستی» همانند لوسمی حاد، دارند، که در هر دو آن‌ها بر اثر به دست آوردن جهش‌های سوماتیکی دیگر، تحریک می‌گردند. در این قسمت تنها درباره CML، پلی‌سیمی حقیقی و میلو فیبروز اولیه بحث می‌گردد. ترومبوسیتوپنی اساسی و انواع دیگر نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو آنقدر نادر و کمیابند که نیازی به توضیح بیشتر درباره آن‌ها وجود ندارد.

نماهای بالینی

آغاز CML، به آهستگی و کندی صورت می‌گیرد و علائمی غیر اختصاصی (مثل خستگی، ضعف و کاهش وزن) را به وجود می‌آورند. در برخی موارد، اولین علامتی که بیمار را وادار به مراجعه به پزشک می‌نماید، احساس سنگینی است که در شکم خود می‌کند که به علت بزرگی بیش از حد طحال می‌باشد. در مواردی می‌بایست CML را از واکنش لوکموئید، یا به عبارتی از افزایش بسیار زیاد و قابل توجه تعداد گرانولوسیت‌ها که در پاسخ به عفونت‌ها، استرس، آماس مزمن و نئوپلاسم‌هایی خاص بوجود می‌آیند، افتراق داد. این افتراق را از طریق آزمایشاتی مثل انجام کاربوتیپ، دو رگه‌سازی در جای فلورسنت و PCR، وجود ژن الحاقی BCR/ABL می‌توان نشان داد.

همان‌گونه که اشاره شد، سیر بیماری CML کاملاً آهسته می‌باشد به گونه‌ای که حتی اگر درمانی هم در مورد آن صورت نگیرد، بقاء عمر ۳ ساله‌ای دارد. بعد از طی یک دوره متغیر (که قابل پیش‌بینی هم نمی‌باشد)، حدود نیمی از بیماران وارد یک مرحله تسریع یافته می‌گردند که در جریان این مرحله کم‌خونی شدت بیشتری پیدا کرده و ترومبوسیتونی جدید، بوجود آمدن ناهنجاری‌های سیتو ژنتیک اضافی و در نهایت نمائی شبیه به لوسمی حاد (بحران بلاستی) پیدا می‌کند. در ۵۰٪ موارد باقی مانده، بحران بلاستی بدون گذر از مرحله تسریع یافته بروز می‌کند. نکته قابل توجه این است که در ۳۰٪ از موارد، بحران بلاستی شباهت زیادی به لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) از سلول‌های پیش‌ساز B، پیدا می‌کنند و این حالت مؤید این مسئله است که منشأ CML از سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد. در ۷۰٪ از موارد باقی مانده بحران بلاستی شباهت به AML پیدا می‌کند. در موارد نادری ممکن است CML وارد مرحله‌ای گردد که به طور وسیعی باعث فیبروز مغز استخوان شده و نمائی شبیه به میلو فیبروز را پیدا می‌کند.

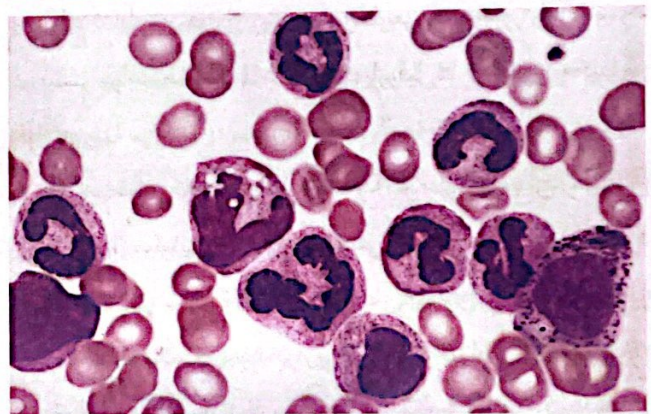
امروزه، خوشبختانه با انجام درمان‌های هدفمند، تاریخچه وسیر بیماری CML در نزد مبتلایان به آن، کاملاً تغییر کرده است. درمان با عواملی که مهارکننده تیروزین کیناز می‌باشند، مخصوصاً در مبتلایان به بیماری زودرس، منجر به بهبودی

تیروزین کیناز BCR/ABL می‌باشد، زیرا آنها پیام‌هایی را تولید می‌کنند که همانند عوامل رشد، تاثیر فعال شدن گیرنده عامل رشد را تقلید می‌کنند. به جهت اینکه BCR/ABL مانع تمایز نمی‌شود، سیر اولیه بیماری به وسیله خونسازی شدید با تولید بیش از حد سلول‌های خونساز نسبتاً طبیعی، به خصوص گرانولوسیت‌ها و پلاکت‌ها مشخص می‌شود.

ریخت‌شناختی

از نظر ریخت‌شناختی، آنچه که در خون محیطی دیده می‌شود، تشخیصی است. تعداد گویچه‌های سفید افزایش یافته است و در بیشتر موارد بالای ۱۰۰ هزار در میکرولیتر می‌باشد. اغلب سلول‌هایی که در گردش خون دیده می‌شوند از نوع نوتروفیل، متامیلوسیت و میلو سیت می‌باشند (شکل ۲۸-۱۲)، اما تعداد بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها نیز چشمگیر است. به طور معمول پلاکت‌ها افزایش پیدا کرده‌اند. نسبت اندکی از میلو بلاست‌ها، کمتر از ۵٪، در خون محیطی دیده می‌شوند. مغز استخوان به جهت افزایش گرانولوسیت‌ها و مگا کاربوسیت‌های بالغ کاملاً پر سلول می‌باشند.

طحال بزرگ بوده و پولپ قرمز آن به جهت خونسازی خارج از مغز استخوان که پیدا کرده است نمائی شبیه به مغز استخوان را به خود گرفته است. این رشد سلول‌های خونساز در پولپ قرمز، در بیشتر موارد منجر به اختلال در خون‌رسانی موضعی شده که نهایتاً به انفارکتوس طحال ختم می‌شود.



شکل ۲۸-۱۲. تصویری از گسترده خون محیطی که لوسمی میلوژنی مزمن (CML) را نشان می‌دهد. در تصویر، اشکال گرانولوسیتی در مراحل مختلف تمایز، دیده می‌شود.

رفتن غلظت خون به وجود می‌آیند، افتراق داد. برخلاف انواع واکنشی پلی‌سیتمی مطلق، در پلی‌سیتمی حقیقی میزان اریتروپوئیتین سرم خون کاملاً پائین است و همین مسئله بیانگر این مطلب است که در پلی‌سیتمی حقیقی رشد سلول‌ها به گونه‌ای مستقل، از دودمان‌های نئوپلازیک صورت می‌گیرد.

ریخت‌شناختی

تغییرات اصلی تشریحی در پلی‌سیتمی حقیقی افزایش حجم و چگالی خون می‌باشد که تا حدی ناشی از افزایش تعداد گویچه‌های قرمز است. از ویژگی‌های اساسی پلی‌سیتمی احتقان بسیاری از بافت‌های بیمار می‌باشد. در اغلب موارد کبد بزرگ بوده و حاوی کانون‌های متعدد خونسازی خارج مغز استخوان می‌باشد. طحال بزرگی نسبی داشته (حدود ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم) که آن هم ناشی از پرخونی رگی می‌باشد. به علت بالا بودن چگالی خون و ایستائی آن در رگ‌ها، زمینه‌ای مناسب برای ایجاد ترومبوز و انفارکتوس به وجود می‌آید که در بیشتر موارد اثرات آن را در قلب، طحال و کلیه‌ها می‌توان دید. در یک سوم از موارد ممکن است این بیماران دچار خونریزی گردند. این خونریزی در بیشتر مواقع در مجرای گوارشی، ناحیه دهانی حلقی و یا مغز رخ می‌دهد. این خونریزی‌ها، گاهی به طور خودبه‌خود به وجود می‌آیند یا به دنبال ضربات خفیف و یا اعمال جراحی دیده می‌شوند. پلاکت‌هایی که در اغلب موارد از رده اجدادی نئوپلازیک به وجود می‌آیند دچار اختلال عملکرد می‌باشند و همین اختلال عملکردی است که می‌تواند تمایل به خونریزی‌های غیر طبیعی و ترومبوز را بالا ببرد. در بیشتر موارد، همانند CML، تعداد بازوفیل‌ها در خون محیطی افزایش پیدا می‌کند.

مغز استخوان کاملاً پرسلول بوده و اکثر سلول‌های آن را اشکال اریتروئیدی، میلوئیدی و مگاکاریوسیتی تشکیل می‌دهند. در نزد حدود ۱۰٪ از بیماران، به هنگام تشخیص بیماری، درجاتی از فیروز مغز استخوان دیده می‌شود. در زیر گروهی از بیماران شدت فیروز در مغز استخوان بسیار زیاد بوده و دارای مقادیر زیادی رشته‌های کلاژن و باعث فیروزه می‌باشند به گونه‌ای که مغز استخوان به سمت میلو فیروز پیش می‌رود.

پایداری در آنها شده و حتی با مدیریت در سمیت عوامل به کار گرفته شده ممکن است از بروز بحران‌های بلاستی از طریق سرکوب کردن راه‌های تکثیری که باعث بروز جهش‌هایی اضافی می‌گردد، ممانعت به عمل آورد. هنگامی که مبتلایان به CML که تحت درمان با مهارکننده‌های تیروزین کیناز قرار دارند، دچار عود بیماری می‌گردند، اکثراً تومورهای آنها در محدوده کیناز BCR-ABL دارای جهش‌های اکتسابی می‌باشند که مانع اتصال دارو به آن‌ها می‌گردند. رشد کردن انتخابی این سلول‌های توموری به وسیله اثرات قوی ضد توموری مهارکننده‌های BCR/ABL، نشان می‌دهد که بسیاری از سلول‌های توموری مقاوم، هم چنان به پیام‌های پیش برنده رشد که از سوی BCR/ABL فرستاده می‌شود، عادت کرده‌اند. در برخی از موارد می‌توان با بکارگیری از «نسل سوم» مهارکننده‌های BCR-ABL، در مورد تومورهایی که مقاوم به درمان می‌باشند، آنها را درمان نمود. برای سایر موارد پیوند سلول‌های بنیادی خونساز شانس بیشتری را جهت درمان آنها به وجود آورده است، هر چند این طریقه درمانی، مخصوصاً در سالخوردگان و افراد مسن نیز خطرات خود را دارا می‌باشد.

پلی‌سیتمی حقیقی

پلی‌سیتمی ورا به گونه‌ای شدید همراه با جهش نقطه‌ای در تیروزین کیناز jak2 می‌باشد که منجر به فعالیت آن می‌گردد. به طور طبیعی jak2 نوعی تیروزین کیناز را به وجود می‌آورد که در مسیر پیام‌رسانی گیرنده اریتروپوئیتین و سایر عوامل رشد عمل می‌کند. شایع‌ترین جهش در jak2 باعث می‌گردد که به سرعت وابستگی سلول‌های خونساز به عوامل رشد را برای رشد و بقاء خود، کاهش دهد و همین مسئله مطرح‌کننده بخش مهمی از فرآیند بیماری‌زایی این اختلال به حساب می‌آید. این فرآورده‌ها منجر به افزایش بیش از حد رده‌های اریتروئیدی، گرانولوسیتی و مگاکاریوسیتی که تحت عنوان پان‌میلو ز نامیده می‌شود، می‌گردد، اما علائم بالینی که بیش از همه بروز می‌کنند در ارتباط با افزایش مطلق است که در رده گویچه‌های قرمز به وجود آمده است. پلی‌سیتمی حقیقی را می‌بایست از پلی‌سیتمی نسبی که بر اثر بالا

نماهای بالینی

وسیع‌ی که در مغز استخوان به وجود می‌آید، عمل خونسازی از مغز استخوان به طحال (که بسیار بزرگ می‌باشد) انتقال می‌یابد. همانند مهارکننده‌هایی که jak2 را مورد هدف قرار می‌دهند، برای درمان پلی‌سیتمی حقیقی، مورد تأیید می‌باشند و در برخی از بیماران منجر به بهبودیشان گشته است.

میلوفیبروز اولیه

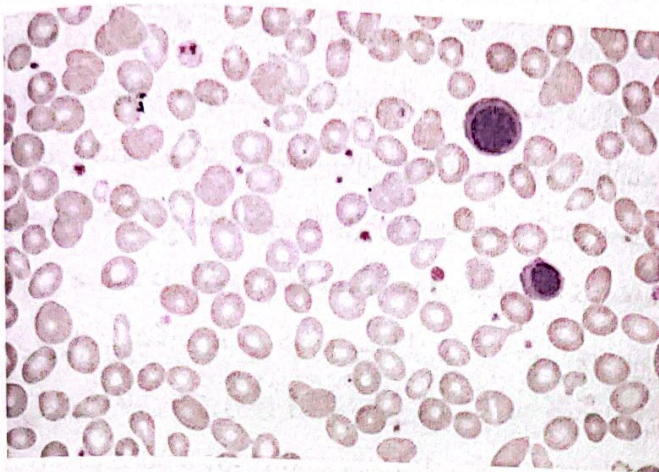
شاه علامت میلوفیبروز اولیه، جانشینی مغز استخوان توسط بافت فیبروز می‌باشد که از این طریق خونسازی مغز استخوان را کاهش داده و منجر به سیتوپنی و خونسازی خارج از مغز استخوان می‌گردد. از نقطه نظر بافت‌شناختی، تظاهرات و علائم ایجاد شده همانند همان تغییراتی است که در «مرحله خسته» اواخر دوره اختلالات میلوپرولیفراتیو، به وجود می‌آیند، و همین تشابه است که اساس بیماری‌زایی در این بیماری را تشکیل می‌دهد. به نظر می‌رسد که در تمام موارد این بیماری پیام‌دهی jak-STAT محرک اصلی باشد، از این رو در ۵۰ تا ۶۰٪ از موارد جهش در jak2 وجود داشته و باعث فعال شدن جهش در PML که یک گیرنده ترومبوپوئین است، و در ۱ تا ۵٪ از بیماران دیده می‌شود، می‌گردد. بیشتر موارد باقیمانده دارای جهش‌هایی دیگر می‌باشند که چنین فرض می‌کنند همین جهش‌ها منجر به تحریک افزایش پیام‌دهی jak-STAT می‌گردند. چرا جهش در jak2 که در پلی‌سیتمی حقیقی وجود داشت، در برخی از بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه نیز دیده می‌شود؟ هنوز دانسته نشده. آنچه مورد شک قرار گرفته تفاوت در منشأ سلولی و زمینه ژنتیکی است که باعث بروز این دو اختلال می‌گردند.

اعتقاد بر این است که فیبروز مغز استخوان بر اثر آزاد شدن نامتناسب عوامل فیبروز را از مگاکاریوسیت‌های نئوپلاستیک باشد. دو عاملی که توسط مگاکاریوسیت‌ها ساخته می‌شود شامل ۱- عامل رشد مشتق از پلاکت و $TGF-\beta$ ۲- همانگونه که می‌دانیم عامل رشد مشتق از پلاکت و $TGF-\beta$ از عوامل میتوژنی فیبروبلاست‌ها محسوب می‌شوند، به علاوه $TGF-\beta$ رسوب کلاژن را پیش برده و سبب رگسازي نیز می‌گردند. در هر دوی این

پلی‌سایتمی بروز بی‌سر و صدائی داشته و بیشتر در اواخر میانسالی تظاهر می‌کنند. اغلب بیماران پلتوریک و کمبود می‌باشند. به جهت آزاد شدن ماده هیستامین از بازوفیل‌ها، اکثراً دچار خارش هستند. در برخی از موارد این بیماران مبتلا به زخم معده نیز می‌باشند. شکایت‌های دیگر بیماران را که می‌توان به خونریزی، تمایل به ترومبوز و فشارخون نسبت داد که شامل سردرد، سرگیجه، علائم گوارشی، استفراغ‌های خونی و ملنا می‌باشند. به علت انهدام و ساخت مجدد سلول‌ها در ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران نقرس علامت‌دار دیده می‌شود.

معمولاً تشخیص بیماری در آزمایشگاه داده می‌شود. تعداد گویچه‌های قرمز در هر میکرولیتر به ۶ تا ۱۰ میلیون می‌رسند، هماتوکریت به ۶۰٪ رسیده، شمارش گرانولوسیت‌ها ممکن است به ۵۰ هزار سلول در میکرولیتر برسد و شمارش پلاکت‌ها اغلب بیش از ۴۰۰ هزار در میکرولیتر می‌باشد. بازوفیلی شیوع دارد. عملکرد پلاکت‌ها در بیشتر مبتلایان غیر طبیعی است و در خون محیطی پلاکت‌های غیر طبیعی و شدیداً بزرگ همراه با قطعات مگاکاریوسیتی مشاهده می‌گردد. در نزد حدود ۳۰٪ از بیماران عوارض ترومبوزی در مغز و قلب دیده می‌شود. بر اثر بروز ترومبوز سیاهرگ کبدی، سندرم بود - کیاری به وجود می‌آید (بخش ۱۵) که پدیده‌ای غیر معمول ولی شوم می‌باشد. وقوع خونریزی‌های شدیدی که منجر به تهدید حیات شود در ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران مشاهده می‌گردد. در صورتی که درمان موثری صورت نگیرد، چند ماه پس از تشخیص، آن‌هم به علت عوارض رگی بیماران می‌میرند. با این وجود، در صورتی که بتوان از طریق فلبوتومی‌های مکرر توده گویچه‌های قرمز را در حد نزدیک به طبیعی نگه داشت، میانگین بقاء عمر به ده سال هم می‌رسد.

متأسفانه باید گفت که حیات طولانی مدت بیمار نیز می‌تواند عوارض خطرناکی را نیز به دنبال داشته باشد بدین معنی که پلی‌سیتمی حقیقی تمایل دارد به یک «مرحله خسته» که شباهت زیادی به میلوفیبروز دارد، منتهی شود. به دنبال سپری شدن دوره‌ای حدوداً ده ساله، ۲۰-۱۵ درصد از بیماران به این عارضه دچار می‌شوند. به دنبال وقوع این پدیده و فیبروز



شکل ۲۹-۱۲. نمائی از گسترده خون محیطی میلو فیروز اولیه. در تصویر دو پیش‌ساز هسته‌دار اریتروئیدی و چندین گویچه قرمز قطره اشکی (داکریوسیت) دیده می‌شوند. در سایر نواحی سلول‌های نابالغ میلوئیدی مشاهده می‌گردند. چنین نمائی را می‌توان در سایر اشکال اختلالات منجر به فیروز در مغز استخوان مشاهده کرد.

نماهای بالینی

میلو فیروز اولیه معمولاً در افراد مسن بالای ۶۰ سال دیده می‌شود که مبتلا به کم‌خونی و بزرگی طحال هستند. علائم غیراختصاصی نظیر خستگی، کاهش وزن و عرق شبانه شایع می‌باشد. همچنین افزایش اسید اوریک خون و نقرس، ثانوی به میزان بالای محصولات سلولی، به وفور دیده می‌شود.

مطالعات آزمایشگاهی به‌طور مشخص یک کم‌خونی متوسط تا شدید از نوع نوروموکروم-نورموسیتیک را نشان می‌دهد که توأم با لکواریتروبلاستوزیس می‌باشد. شمارش گویچه‌های سفید معمولاً طبیعی بوده یا کاهش مختصری را نشان می‌دهند، اما در اوایل بیماری می‌تواند بالا هم باشد. شمارش پلاکت‌ها معمولاً طبیعی و یا در زمان تشخیص بالا می‌باشد، اما با پیشرفت بیماری اغلب ترومبوسیتوپنی به‌وجود می‌آید. این یافته‌های خونی اختصاصی نبوده و اساس تشخیص را نمونه‌برداری از استخوان تشکیل می‌دهد.

درمان میلو فیروز اولیه نسبت به پلی‌سیمی حقیقی و CML بسیار مشکل‌تر است. متوسط بقاء عمر ۴ تا ۵ سال می‌باشد. از عوامی که تهدیدکننده حیات می‌باشند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: عفونت، ترومبوز و خونریزی در ارتباط با ناهنجاری‌های پلاکتی، تبدیل شدن به AML که

عوامل، در میلو فیروز اولیه، جهش دیده می‌شوند. همان‌طور که فیروز در مغز استخوان بیشتر و بیشتر می‌شود، سلول‌های بنیادی خونساز که در سایر اعضا از جمله در کبد و طحال و غدد لنفاوی وجود دارند شروع به خونسازی کرده و بدین ترتیب خونسازی خارج از مغز استخوان (اکسترامدولاری) را به‌وجود می‌آورند. بنا به دلایلی که هنوز دانسته نشده گویچه‌های قرمزی که در نواحی خارج از مغز استخوان تولید می‌شوند دچار اختلال می‌باشند. چنین حالتی و رکود عملکرد مغز استخوان توأم با آن، منجر به کم‌خونی متوسط تا شدید در این بیماران می‌گردد.

ریخت‌شناختی

بررسی گسترده خون محیطی، به صورت قابل توجهی غیر طبیعی می‌باشند (شکل ۲۹-۱۲). گویچه‌های قرمز دارای اشکال عجیب و غریب هستند (پوئی کیلوسیتوز = سلول‌های شبیه گلابی یا قطره اشک)، و در میان گویچه‌های سفید نابالغ (میلو سیت‌ها و متامیلوسیت‌ها)، پیش‌سازهای اریتروئیدی هسته‌دار به‌طور شایعی دیده می‌شوند. این ترکیب از یافته‌ها را تحت عنوان «لکواریتروبلاستوز» می‌نامند. در اغلب موارد، پلاکت‌های غیر طبیعی و بزرگ دیده می‌شوند. در موارد پیشرفته بیماری، مغز استخوان کاملاً کم‌سلول بوده و فیروز منتشر در آن دیده می‌شود، در حالی که در مراحل اولیه بیماری پر سلول و تنها به‌طور موضعی دارای فیروز می‌باشد. در تمام طول بیماری مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان به‌صورت دستجاتی دیده می‌شوند که دارای هسته‌هایی هیپرکروم با محدوده‌ای محو "Cludlike" می‌باشند. بزرگی مشخص طحال ناشی از خونسازی شدید خارج از مغز استخوان می‌باشد که اغلب همراه با انفارکت زیر کپسولی است، و همچنین ممکن است وزن آن به بیش از ۴۰۰۰ گرم برسد که بیست برابر وزن طبیعی آن می‌باشد. کبد به‌طور متوسط بزرگ بوده که آن هم ناشی از خونسازی خارج از مغز استخوان می‌باشد. غدد لنفاوی نیز درگیر خونسازی خارج از مغز استخوان می‌باشند، اما در حدی که بزرگی چندان ملموسی داشته باشد ندارند.

رشد طبیعی را تقلید می‌نمایند، فعال می‌گردند. شایع‌ترین این تیروزین کینازهای بیماریزا BCR/ABL (یا CML) و jAK2 جهش یافته (توام با پلی‌سیتی حقیقی و میلو فیروز اولیه) می‌باشند.

تمام این اختلالات می‌توانند به لوسمی حاد و مرحله سوخته فیروز مغز استخوان، توام با کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و بزرگی طحال تبدیل گردند.

در ۵ تا ۲۰٪ از موارد اتفاق می‌افتد. استفاده از مهارکننده‌های jAK2، در کاهش بزرگی طحال و نشانگان اصلی بیماری، حتی در بیمارانی که فاقد جهش jAK2 می‌باشند، مؤثر است که احتمالاً به این جهت است که افزایش پیام‌دهی jAK-STAT در تمام زیرگروه‌های مولکولی شایع است. پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، در بیماران جوان و آنهایی که مقاوم به درمان‌های معمولی می‌باشند، ممکن است درمان‌کننده باشد.

نئوپلاسم‌های هیستوسیتی

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس

اصطلاح هیستوسیتوز یک واژه «چترگونه» برای اشکال گوناگون افزایش سلول‌های دندریتی و درشتخوارها محسوب می‌شود. برخی از آن‌ها مثل لنفوم‌های هیستوسیتی، بسیار نادر و کمیاب هستند که نئوپلاسمی بسیار بدخیم می‌باشد. برخی دیگر، مثل اکثر افزایش‌های هیستوسیتی، در غدد لنفاوی که کاملاً خوش‌خیم بوده و واکنشی می‌باشند. در حد وسط دو سر این گستره، گروهی از تومورهای تا حدی کمیاب وجود دارند که تحت عنوان هیستوسیتوز سلول لانگرهانس، نامیده می‌شوند که از سلول‌های لانگرهانس منشاء می‌گیرند. همان‌گونه که در گذشته (بخش ۵) شرح داده شد، سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های دندریتی نابالغی می‌باشند که در اپیدرم وجود دارند. همانند این سلول‌ها، در نقاط دیگر بدن و اعضاء زیادی مشاهده می‌گردند که عملکرد آن‌ها به‌دام انداختن پادگن‌ها و عرضه آن‌ها به سلول‌های T می‌باشد.

از دید سلول لانگرهانس اشکال بالینی مختلفی را به‌وجود می‌آورند، اما به نظر می‌رسد که همگی این اشکال انواع گوناگونی از یک اختلال اصلی و مشابه می‌باشند. سلول‌های لانگرهانس افزایش یافته پادگن‌های MHC کلاس II، CD1a و نیز لانگرین را بروز می‌دهند. لانگرین نوعی پروتئین یک‌پارچه تمام‌گشائی است که در دانه‌های بیربک یافت می‌شوند که این دانه‌ها، ساختارهایی سیتوپلاسمی توبولی، میله‌ای پنج‌تیغه‌ای می‌باشند که در بررسی با میکروسکوپ الکترونی دارای تناوب مشخصی بوده

خلاصه

نئوپلاسم‌های میلوئیدی

تومورهای میلوئیدی، در بیشتر موارد در افراد بالغ و بزرگسال رخ می‌دهد و به ۳ گروه اصلی تقسیم بندی می‌گردند.

• AML

مجموعه‌ای از تومورهای مهاجمی می‌باشند که منشاء آن‌ها از رده سلول‌های نابالغ میلوئیدی (میلوبلاست‌ها) بوده که جایگزین مغز استخوان طبیعی شده و منجر به سرکوبی خونسازی طبیعی می‌شوند.

اغلب توام با جهش‌های گوناگونی می‌باشند که سبب بروز عوامل نسخه‌برداری غیرطبیعی می‌گردند و در تمایز سلول‌های میلوئیدی دخالت کرده و آن را مهار می‌سازد.

• سندرم‌های میلودیسپلازیک

تومورهای موجود در این گروه اختلالاتی هستند که ویژگی بارز آن‌ها خونسازی غیر طبیعی و غیر مؤثر می‌باشد.

معمولاً با کاهش یک یا چند جزء از اجزاء سلولی بروز کرده و در ۱۰ تا ۴۰٪ از موارد به سمت AML پیشرفت می‌کنند.

• نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو

در این دسته از اختلالات، در آغاز ساخت اجزاء میلوئیدی افزایش می‌یابد و به‌همین دلیل شمارش سلول‌های خونی و این خونسازی خارج از مغز استخوان، افزایش می‌یابد.

در اغلب موارد توام با جهش‌های اکتسابی بوده که بر اثر این جهش‌ها تیروزین کینازهایی که پیام‌رسانی عوامل

وگاه انتهائی پهن و شبیه به راکت تنیس دارند. در زیر میکروسکوپ‌های نوری معمولی، سلول‌های در حال تکثیر لانگرهانس، همانند، مشابهین طبیعی خود، دارای زوائد دندریتی نمی‌باشند. در حقیقت آن‌ها سلول‌هایی هستند که دارای سیتوپلاسمی فراوان بوده و اغلب حباب‌دار و هسته‌ای وزیکولی دارند. این شکل سلولی، شباهت زیادی به درشتخوارهای بافتی (که ریخت‌شناسان آن را هیستوسیت می‌نامند) دارند و به همین علت است که این تکثیر غیر عادی را به نام هیستوسیتوز سلول لانگرهانس می‌نامند.

از نظر بالینی و آسیب‌شناختی، هیستوسیتوز سلول لانگرهانس، به‌صورت دو گروه اصلی کاملاً مجزا، بروز می‌کنند. هیستوسیتوز سلول لانگرهانس چند دستگاهی (بیماری لتر-سیو) که معمولاً در کودکان کمتر از دو سال بروز می‌کند. در اغلب موارد ضایعات متعدد پوستی متشکل از سلول‌های لانگرهانس دیده می‌شود که شباهت زیادی به ضایعات پوستی سبورئیک دارند. بیشتر مبتلایان دچار بزرگی کبد و طحال و نیز بزرگی غدد لنفاوی می‌باشند که در مراحل پیشرفته‌تر، ضایعات ریوی و هم چنین ضایعات لیتیک استخوانی به آن اضافه می‌گردد. انباشته شدن مغز استخوان توسط سلول‌های لانگرهانس منجر به پان‌سیتوپنی می‌گردد که اغلب طی آن بروز عفونت‌های عودکننده میکروبی دیده می‌شود. بیشتر بیمارانی که تحت درمان قرار نگرفته‌اند، این بیماری سیری کشنده دارند. در صورتی که تحت شیمی درمانی قرار گیرند، حدود ۵۰٪ از آن‌ها طول عمر ۵ ساله‌ای را پس از تشخیص دارا می‌باشند.

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس، هیستوسیتوز سلول لانگرهانس تک دستگاهی یا گرانولوم اتوزینوفیلی می‌باشد. این بیماری ممکن است تک‌کانونی و یا چند کانونی باشد. در کانون‌های گرفتار تجمع رو به افزایش سلول‌های لانگرهانس که اغلب در مغز استخوان دیده می‌شوند، و یا به صورتی ناشایع‌تر در پوست، ریه‌ها و یا معده وجود دارند، مشاهده می‌گردند. در اغلب موارد همراه با سلول‌های لانگرهانس، لنفوسیت‌ها، پلاسموسیت‌ها و نوتروفیل‌ها دیده

می‌شوند. هر استخوانی می‌تواند به این عارضه گرفتار شود. بیش از همه طاق جمجمه، دنده‌ها و استخوان ران گرفتار می‌شوند. در صورتی که بیماری به صورت تک‌کانونی بروز کند، اغلب یک استخوان گرفتار می‌شوند. در این حالت ممکن است بیماری بدون علامت و یا درد و حساسیت به لمس و شکستگی‌های آسیب‌شناختی، باشد. بیماری ملایم و خفیفی است که گاهی از اوقات به‌طور خودبخود بهبود می‌یابد و یا این که طی عمل جراحی ضایعه موضعی را کاملاً پاک کرده و سپس محل ضایعه را پرتوتابی می‌نمایند. نوع چند کانونی بیماری اغلب کودکان را گرفتار می‌سازند و به صورت ضایعات مخرب استخوانی که در برخی از موارد به بافت‌های نرم نیز گسترش می‌یابند، بروز می‌کنند. در نزد حدود ۵۰٪ از بیماران، به‌جهت درگیر نمودن ساقه هیپوفیز خلفی از هیپوتالاموس، باعث بروز دیابت بی‌مزه می‌گردند. مجموعه سه علامت نقائص استخوانی در طاق جمجمه، دیابت بی‌مزه و اگزوفتالمی، تریادهند - شوللر - کریستین نامیده می‌شود. بیماری در بیشتر بیماران به‌طور خوبخود پس رفت نموده و بهبود می‌یابد، اما در سایر موارد با شیمی درمانی، به‌طور موثری درمان می‌شوند.

از نظر بیماریزائی، تومورهای سلول لانگرهانس سر نخ کشف بیماری در این نکته است که اشکال متفاوتی که در این بیماری دیده می‌شوند، به‌طور شایعی با جهش‌های اکتسابی در سرین، ترئونین کیناز BRAF همراه می‌باشند که باعث فعالیت بیشتر کیناز می‌گردد، به‌وجود می‌آید. چنین جهشی را متشابهاً می‌توان در تومورهای مختلفی از جمله لوسمی با سلول‌های موئی (در گذشته بحث شد)، خال خوش خیم، ملانوم بدخیم، کارسینوم پایپلاری تیروئید و برخی از سرطان‌های روده بزرگ، مشاهده کرد (بخش ۶). BRAF جزئی از مسیر پیام‌دهی RAS به حساب می‌آید که باعث تحریک تکثیر و دوام سلول می‌گردد. چنین اثراتی می‌تواند به رشد سلول‌های لانگرهانس نئوپلازیک نیز کمک نمایند.

اختلالاتی که طحال و تیموس را متأثر می‌کنند

بزرگی طحال (اسپلنومگالی)

طحال غالباً در بیماری‌های بسیار متنوع سیستمیک درگیر می‌شود. در تقریباً تمامی موارد، پاسخ طحال بزرگ شدن (اسپلنومگالی) است. تغییری که گروهی از علائم و نشانه‌های اختصاصی را به همراه دارد. ارزیابی بزرگی طحال یک مشکل بالینی شایع است که به میزان قابل توجهی با شناخت حد معمول بزرگی طحال که توسط بیماری مد نظر ایجاد می‌شود قابل حل است. آشکارا، اشتباهی بزرگ خواهد بود اگر بزرگی طحال تا حد لگن خاصره را به کمبود ویتامین B₁₂ منتسب کنیم و همچنین اگر بپذیریم که بیماری مبتلا به لوکمی میلوئید مزمن کلاسیک به بزرگی بارز طحال دچار نشده است. بنابراین، ما برای کمک به تشخیص، لیستی را ارائه کرده‌ایم که براساس میزان بزرگی طحال که مشخصاً به وجود آمده، رده‌بندی شده است:

- اسپلنومگالی شدید (وزن بیش از ۱۰۰۰g). اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن (لوکمی میلوئید مزمن، متاپلازی میلوئید همراه با میلوفیروز) با برخی لوکمی‌های با پیشروی آهسته (CLL و لنفوم سلول مویی)؛ بسیاری از لنفوم‌ها؛ بیماری‌های عفونی (مانند مالاریا)؛ بیماری‌های گوشه^۱
- اسپلنومگالی متوسط (وزن ۵۰۰-۱۰۰۰g). اسپلنومگالی ناشی از احتقان مزمن (پر فشاری پورت یا انسداد ورید طحالی)؛ لوکمی‌های حاد؛ اختلالات همراه با همولیز خارج عروقی (اسفروسیتوز ارثی، تالاسمی ماژور، آنمی همولیتیک خود ایمنی)؛ آمیلوئیدوز؛ بیماری نیمن - پیک^۲؛ بسیاری از عفونت‌ها از جمله اندوکاردیت عفونی، سل، و حصبه، سارکوئیدوز؛ سارکوم یا کارسینوم متاستاتیک

1- gaucher disease

2-niemann-pick disease

- تیموم خوش خیم: از نظر سیتولوژی و بیولوژی خوش خیم است.
- تیموم بدخیم:
- نوع I: از نظر سیتولوژی خوش خیم اما از نظر بیولوژی مهاجم است و توانایی تهاجم موضعی و به ندرت انتشار به دوردست را دارد.
- نوع II: (که کارسینوم تیموسی نیز نامیده می شود) از نظر سیتولوژی بدخیم است و تمامی تظاهرات و رفتارهای سرطان را دارد.

ریخت شناسی

از نظر ما کروسکوپی، تیمومها توده هایی خاکستری - سفید، سفت و لبوله هستند که طول ترین قطرشان به ۲۰-۱۵ cm می رسد. اغلب آنها کپسول دار هستند، اما در ۲۵-۲۰٪ موارد، تومور از کپسول نفوذ کرده و به بافت ها و اعضای اطراف تیموس ارتشاح یافته است. از نظر میکروسکوپی، عملاً تمامی تیمومها آمیزه ای از سلول های توموری اپی تلیومی و تیموسیت های غیرنئوپلاسمی (سلول های T نابالغ) هستند. در تیموم های خوش خیم، سلول های اپی تلیومی تمایل دارند که شبیه سلول های مدولا باشند و اغلب طولی یا دوکی شکل هستند که تیموم های مدولار را ایجاد می کنند. در سایر تومورها آمیزه ای از سلول های اپی تلیومی نوع قشری، گردتر و فربه تر وجود دارد. برخی از محققین این الگو را تیموم مختلط می نامند. الگوهای مدولار و مختلط ۶۰-۷۰٪ تمامی تیمومها را تشکیل می دهند.

اصطلاح تیموم بدخیم نوع I نشانگر توموری خوش خیم از نظر سیتولوژی است که به صورت موضعی تهاجم پیدا می کند. این تومورها ۲۵-۲۰٪ تمامی تیمومها را تشکیل می دهند. این تومورها نیز گاهی (و بدون پیش بینی) متاستاز می دهند. آنها حاوی نسبت های متغیری از سلول های اپی تلیومی و لنفوسیت های واکنشی هستند؛ سلول های اپی تلیومی معمولاً ظاهری شبیه به سلول های اپی تلیومی قشری تیموسی طبیعی و سیتوپلاسم فراوان و هسته های وزیکولار دارند. گاه قرار گرفتن این سلولها در اطراف عروق خونی به صورت نردبانی دیده می شود. برخی از سلول های اپی تلیومی دوکی شکل نیز ممکن است وجود داشته باشند. تظاهر تشخیصی لازم برای این نئوپلاسمها نفوذ به کپسول و تهاجم به ساختارهای احاطه کننده است. اصطلاح بهتر تیموم بدخیم نوع II، کارسینوم تیموسی

- اسپنومگالی خفیف (وزن کمتر از ۵۰۰ گرم). اسپلنیت (التهاب طحال) حاد؛ احتقان طحالی حاد؛ عفونت مونوکلئوز؛ بیماری های متفرقه، از جمله سپتی سمی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، و عفونت های داخل شکمی.

در این جا نیازی به توضیح تغییرات میکروسکوپی همراه با بیماری هایی که پیش از این اشاره شده اند، نیست، زیرا آنها را در بخش های مربوطه در این فصل و سایر فصول بیان کرده ایم. یک طحال بزرگ مزمن ممکن است مقادیر بیش از حدی از یک یا چند جزء تشکیل دهنده خون را برداشت کند و به آنمی، لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی منجر شود. این را هیپراسپلنسم می نامیم و ممکن است با بسیاری از بیماری های طحالی که در لیست قبلی آورده شدند، همراه باشد. به علاوه، پلاکت ها به ویژه مستعد گیرافتادن در فضاهای پولپ قرمز هستند؛ در نتیجه، در افراد مبتلا به اسپنومگالی، شدت ترومبوسیتوپنی نسبت به آنمی یا نوتروپنی بیشتر است.

اختلالات تیموس

تیموس، چنان که به خوبی شناخته شده است، نقش حیاتی در تمایز سلول T ایفا می کند. بنابراین، تعجب برانگیز نخواهد بود که تیموس در لنفومها، به ویژه از تبار T گرفتار شود. (این ها قبلاً در این فصل مورد بحث قرار گرفتند). ما در این جا بر دو تا از شایع ترین (اگرچه نادر) ناهنجاری های تیموس تأکید خواهیم نمود: هیپرپلازی های تیموس و تیمومها.

هیپرپلازی تیموس

هیپرپلازی تیموس در اغلب موارد با ظهور فولیکول های لنفاوی (یا مراکز زایا) در داخل مدولا همراه است. این مراکز زایا حاوی سلول های B واکنشی هستند که در شرایط طبیعی، تنها تعداد کمی از آنها در تیموس وجود دارند. هیپرپلازی فولیکول های تیموس در اکثر بیماران مبتلا به میاستنی گراو و نیز در برخی از بیماری های خودایمن دیگر (از جمله SLE و آرتریت روماتوئید) دیده می شود. ارتباط بین تیموس و میاستنی گراو در فصل ۲۲ شرح داده می شود. برداشتن تیموس هیپرپلاستیک در اوایل بیماری در اغلب موارد مؤثر است.

تیموم

تیمومها تومورهای سلول های اپی تلیال تیموس هستند. انواع بسیاری از تیمومها، براساس معیارهای سیتولوژی و بیولوژی به اثبات رسیده اند. یک رده بندی شایع چنین است:

است که در حدود ۵٪ از تیموم‌ها را تشکیل می‌دهند. از نظر ما کروسکوپي، آنها معمولاً توده‌هایی گوشتی و آشکارا مهاجم هستند که گاه با متاستاز به نقاطی چون ریه‌ها همراه هستند. از نظر میکروسکوپي، بیشتر شبیه به کارسینوم سلول سنگفرشی هستند.

ویژگی‌های بالینی

تمامی تیموم‌ها نادر هستند آنها ممکن است در هر سنی ایجاد شوند اما نوعاً در میان سالی روی می‌دهند. در یک مجموعه بزرگ، ۳۰٪ بدون علامت بودند؛ ۴۰-۳۰٪ تظاهراتی موضعی مانند توده قابل رویت توسط توموگرافی کامپیوتری در مدیاستن قدامی فوقانی همراه با سرفه، تنگی نفس و سندرم ورید اجوف فوقانی داشتند؛ و باقی بیماران دارای برخی بیماری‌های سیستمیک، عمدتاً میاستنی گراویس بودند. ۲۰-۱۵٪ از بیماران مبتلا به این اختلال (میاستنی گراویس - م.) یک تیموم داشتند. خارج ساختن تومور اغلب منجر به بهبود اختلال عصبی عضلانی می‌شود. علاوه بر میاستنی گراویس، تیموم‌ها ممکن است با سایر سندرم‌های نئوپلاستیک همراهی داشته باشند، این سندرم‌ها عبارت‌اند از آپلازی خالص گلبول قرمز، هیپوگاماگلوبینمی، و خودایمنی درگیرکننده چندین عضو^۱. خودایمنی درگیرکننده چندین عضو شبیه به بیماری پیوند علیه میزبان^۲ (GVHD) است. سایر موارد همراه با تیموم‌ها عبارت‌اند از: هیپوگاماگلوبینمی، SLE، آپلازی خالص گلبول قرمز و سرطان‌های غیر تیموسی.